

間脳下垂体機能障害と先天性腎性尿崩症 および関連疾患の診療ガイドライン 2023年版

編 集

間脳下垂体機能障害と先天性腎性尿崩症および関連疾患の
診療ガイドライン作成委員会

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班

一般社団法人 日本内分泌学会

序文（はじめに）

この度、厚生労働省の難治性疾患政策研究事業の一つである「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」の研究者が中心となり、『間脳下垂体機能障害と先天性腎性尿崩症および関連疾患の診療ガイドライン』を作成しました。今回の作業では『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017』に基づき、対象となる 18 疾患において日常臨床で問題となる点をクリニカルクエスチョン（CQ）に設定し、システムティックレビュー（SR）に基づいて推奨、そして解説文を作成しました。また、2019 年に発表した『間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）』の内容を見直し、一部改定を行いました。そして、外部評価委員会や患者会の意見および日本内分泌学会のホームページを通じて募集したパブリックコメントを踏まえて一部修正した後に、日本内分泌学会において『間脳下垂体機能障害と先天性腎性尿崩症および関連疾患の診療ガイドライン 2023 年版』として承認されました。今回の一連の作業を通じて、間脳下垂体疾患のような稀少疾患の CQ をエビデンスに基づいて評価することの困難さを痛感しましたが、一方で私たちが臨床の現場で用いている診療指針がどのような根拠に基づいているのかを初めて認識する機会にもなりました。約 3 年間の作業において、特に文献のスクリーニングから精読、さらにはエビデンスの評価までしていただいた SR チームの先生方には、研究班を代表して心より感謝申し上げます。

今回作成した診療ガイドラインが間脳下垂体疾患の診療に有益なものになり、間脳下垂体疾患の患者さんがより良い医療を受けることができるようになることを心から願います。

2023 年 5 月吉日

間脳下垂体機能障害に関する調査研究 研究代表者
診療ガイドライン作成グループ 委員長
一般社団法人 日本内分泌学会 代表理事
有馬 寛

診療ガイドラインの目的と想定利用者および社会的意義

本ガイドラインは、間脳下垂体機能障害と先天性腎性尿崩症および関連疾患における最新のエビデンスに基づく診断治療を提示することを目的に作成された。想定される本ガイドラインの利用者は専門医のみならず、間脳下垂体疾患および腎性尿崩症の診療に関わるすべての医療者にも役立つように作成されている。

本ガイドラインに示された診断治療の方針は、絶対的にあるいは一律に医療者の診療行為を限定するものではなく、あくまで標準的な診断治療の指針を決める際の意味決定の補助になることを目指している。また、本ガイドラインは、医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではない。

本ガイドラインが対象とする患者

すべての年齢層の間脳下垂体疾患（ACTH 分泌低下症、クッシング病、成人成長ホルモン分泌不全症、先端巨大症、TSH 分泌低下症、下垂体 TSH 産生腫瘍、ゴナドトロピン分泌低下症、下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、中枢性尿崩症、SIADH、高プロラクチン血症、低プロラクチン血症、自己免疫性視床下部下垂体炎、IgG4 関連下垂体炎、偶発的下垂体腫瘍）および先天性腎性尿崩症を対象としている。また、成長過程を踏まえた診断治療を要する特殊性のため、成長ホルモン分泌不全性低身長症、小児ゴナドトロピン分泌低下症、中枢性思春期早発症はそれぞれ別項目で記述した。

診療ガイドラインの作成方法

本ガイドラインは、『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017』に準じて作成された。『間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）』の対象 18 疾患について、臨床現場でのニーズに対応する重要臨床課題をもとに CQ を設定した。CQ のアウトカム毎に SR を行いエビデンスの質を評価し、その結果に基づいて推奨文を作成した。最終的な推奨の強さは、ガイドライン作成委員全体での議論により決定した。

1. CQ の決定

対象 18 疾患の担当委員が重要臨床課題をもとに CQ を立案した。ガイドライン作成委員全体で十分に討議をした後に、デルファイ法により各疾患あたり 1~3 個の CQ を決定した。

2. 文献検索

日本医学図書館協会に文献検索を依頼した。検索期間を 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とし、The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web から検索された文献について、論文要旨からの一次スクリーニングと全文精読による二次スクリーニングを行った。

3. SR とエビデンス総体の評価

抽出された論文に対して、『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017』に基づきバイアスリスクを判定した。エビデンス総体の評価は、GRADE アプローチの考え方を参考にして評価し、各 CQ における総体としてのエビデンスの質を決定した。

4. 推奨の強さの決定

以上の作業により得られた結果をもとに、各担当委員がCQに対する推奨文の草案を作成した。推奨の強さの決定に際しては、エビデンス総体の評価、益と害のバランスおよび保険適用などを考慮して総合的に判断した。ガイドライン作成委員全体で十分な討議を行った上で、投票により推奨の強さを決定した。

各CQに対する推奨文には、『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017』に準じて、推奨の強さとエビデンスレベルを以下のように付与した。

＜推奨の強さ＞

強い推奨：“実施する”もしくは“実施しない”ことを推奨する

弱い推奨：“実施する”もしくは“実施しない”ことを提案する

＜エビデンスレベル＞

A（強）：効果の推定値に強く確信がある

B（中）：効果の推定値に中等度の確信がある

C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である

D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない

5. 外部評価および学会承認

中枢性尿崩症の会および下垂体疾患の会からの提案を取り入れて作成されたガイドライン案は、外部評価委員会に査読を依頼し、同時に学会ホームページにて広くパブリックコメントを募集した上で、指摘事項を修正した。また、外部評価の一環として、日本医療機能評価機構によるMinds 準拠ガイドライン公開前評価を利用した。外部評価を経た本ガイドライン最終案は、日本内分泌学会理事会により審議され、承認を受けた。

資金提供者および利益相反

本ガイドラインの作成のための資金は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）間脳下垂体機能障害に関する調査研究班が負担した。主に、日本医学図書館協会に依頼した文献検索のための費用に使用され、本ガイドラインの作成委員およびSRメンバーには報酬は支払われていない。本ガイドラインの作成に関わった者と企業との経済的な関係について、利益相反状況の申告を得た（詳細は巻末の「利益相反に関する開示」に記載）。利益相反の存在がガイドラインの内容に影響を与えることがないように、外部評価委員会での審議およびパブリックコメントの募集を行った上で、ガイドラインの推敲を進めた。

内分泌腫瘍 WHO 分類（第5版）に基づく下垂体腺腫の名称変更について

2023年に刊行予定の内分泌腫瘍WHO分類（第5版）では、下垂体前葉細胞から発生する腫瘍（従来下垂体腺腫）に対しては、病理学的に上皮細胞由来の腫瘍を意味する腺腫ではなく神経内分泌腫瘍（NET）であるという観点からPitNETという名称を用いている。しかし、本ガイドラインでは新分類による名称変更に伴う混乱を避けるため、「下垂体腫瘍（腺腫）」（初出）、「下垂体腫瘍」（2回目以降）と記載した。

今後の予定

本ガイドラインを日本内分泌学会雑誌に掲載し、同時にホームページ上で公開する。今後は、本ガイドラインがどの程度周知され遵守されているかの検証が必要となる。今回のガイドラインの作成過程で間脳下垂体疾患のような稀少疾患のCQをエビデンスに基づいて評価することの困難さに直面した。エビデンスが十分に構築されていないCQについては、わが国からの前向き介入研究や基礎研究により新たなエビデンスの創出を目指していく。次回の改訂では、新たなエビデンスを反映していくのと同時に、間脳下垂体機能障害の診断と治療のてびきとCQ・推奨・解説文とのつながりを重視したガイドライン作成が望まれる。

間脳下垂体機能障害と先天性腎性尿崩症 および関連疾患の診療ガイドライン作成組織

作成委員会

委員長	有馬 寛	名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学
委員	大月 道夫	東京女子医科大学医学部内分泌内科学
	蔭山 和則	弘前大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科学
	高橋 裕	奈良県立医科大学医学部糖尿病・内分泌内科学
	田原 重志	日本医科大学医学部脳神経外科学
	西山 充	高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門
	榎田 紀子	東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科学
	水野 晴夫	藤田医科大学医学部小児科学
	山田 正信	群馬大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科学
	有安 宏之	静岡県立総合病院糖尿病・内分泌内科
	井下 尚子	森山記念病院病理診断科
	井野元智恵	東海大学医学部病理診断学
	内田 信一	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学
	菅原 明	東北大学大学院医学系研究科分子内分泌学
	杉野 法広	山口大学大学院医学系研究科産科婦人科学
	椛村 益久	藤田医科大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科学
	高野 幸路	森山記念病院内分泌代謝内科
	伊達木澄人	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学
	中里 雅光	宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野
	西岡 宏	虎の門病院間脳下垂体外科
	堀川 玲子	国立成育医療研究センター病院小児内科系専門診療部内分泌代謝科
	松野 彰	国際医療福祉大学医学部脳神経外科
	山下 美保	浜松医科大学国際化推進センター
	横山 徹爾	国立保健医療科学院生涯健康研究部
	浜中 奈美	中枢性尿崩症の会
	曾根田 瞬	下垂体患者の会

システムティックレビューチーム

青山 幸平	名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野
浅利ゆう子	弘前大学医学部附属病院内分泌内科・糖尿病代謝内科
安藤 史顕	東京医科歯科大学医学部附属病院腎臓内科
井口 元三	神戸大学インクルーシブキャンパス&ヘルスケアセンター
池谷 章	浜松医科大学内分泌代謝内科
石坂栄太郎	日本医科大学脳神経外科

- 磯島 豪 虎の門病院小児科
- 岩間信太郎 名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科
- 浦木 進丞 和歌山県立医科大学内科学第一講座
- 大山 健一 国際医療福祉大学三田病院脳神経外科
- 岡田 満夫 虎の門病院間脳下垂体外科
- 尾上 剛史 名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科
- 柿沢 圭亮 浜松医科大学内分泌代謝内科
- カロリナブゼン 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学
- 川口 頌平 名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科
- 鞆嶋 有紀 島根大学医学部小児科
- 工藤 正孝 大崎市民病院腎臓・内分泌内科
- 小杉理英子 静岡県立総合病院糖尿病・内分泌内科
- 小林 朋子 名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科
- 近藤 友里 群馬大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科学
- 佐藤潤一郎 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科
- 澤部 史一 静岡県立総合病院糖尿病・内分泌内科
- 須賀 英隆 名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学
- 菅原 大輔 自治医科大学附属さいたま医療センター小児科
- 杉山摩利子 名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科
- 鈴木 敦詞 名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野
- 鈴木 幸二 横浜医療センター脳神経外科
- 蘇原 映誠 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学
- 高木 博史 名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学
- 高見澤哲也 佐久総合病院糖尿病・内分泌内科
- 高安 忍 弘前大学医学部附属病院内分泌内科・糖尿病代謝内科
- 竹下 章 虎の門病院内分泌代謝科
- 竹島 健 和歌山県立医科大学内科学第一講座
- 辰島 啓太 虎の門病院内分泌代謝科
- 田村 功 山口大学医学部産科婦人科
- 中野依莉子 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学
- 柘津 昌広 山梨県立中央病院内科（糖尿病内分泌）
- 萩原 大輔 名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科
- 服部裕次郎 日本医科大学大学院医学系研究科解剖学・神経生物学分野
- 坂東 弘教 神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター
- 引間 雄介 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科
- 福岡 秀規 神戸大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科
- 福原 紀章 虎の門病院間脳下垂体外科
- 藤沢 治樹 藤田医科大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科学
- 藤本 正伸 鳥取大学医学部附属病院小児科

堀口 和彦 群馬大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科学
 前川 亮 山口大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座
 間中 勝則 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科
 萬代新太郎 東京医科歯科大学医学部附属病院血液浄化療法部
 光井 悠人 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学
 宮田 崇 名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科
 三善 陽子 大阪樟蔭女子大学健康栄養学部
 向井 康祐 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学
 虫本 雄一 九州大学病院小児科
 村澤 真吾 弘前大学医学部附属病院内分泌内科・糖尿病代謝内科
 森 崇寧 東京医科歯科大学医学部附属病院血液浄化療法部
 安田 康紀 名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科
 八ッ賀秀一 麻生飯塚病院小児科
 山田早耶香 群馬大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科学
 山本 雅昭 神戸大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科
 吉井 啓介 国立成育医療研究センター病院小児内科系専門診療部内分泌代謝科
 綿貫 裕 弘前大学医学部附属病院内分泌内科・糖尿病代謝内科

(五十音順)

外部評価委員会

委員長 小川 佳宏 九州大学大学院医学系研究院病態制御内科学
 委員 柴田 洋孝 大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座
 下村伊一郎 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学

(五十音順)

間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き

1. 先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き	1
2. クッシング病の診断と治療の手引き	9
3. 高プロラクチン（PRL）血症の診断と治療の手引き	15
4. バソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断と治療の手引き	18
5. バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断と治療の手引き	21
6. 先天性腎性尿崩症の診断と治療の手引き	24
7. 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断と治療の手引き	26
8. 中枢性思春期早発症の診断と治療の手引き	28
9. 下垂体 TSH 産生腫瘍の診断と治療の手引き	32
10. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引き	34
11. 成長ホルモン分泌不全症の小児期から成人期への移行・トランジションの診断と治療の手引き	39
12. 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き	40
13. ACTH 分泌低下症の診断と治療の手引き	45
14. プロラクチン（PRL）分泌低下症の診断と治療の手引き	48
15. ゴナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引き	49
16. TSH 分泌低下症の診断と治療の手引き	54
17. 偶発的下垂体腫瘍（インシデンタローマ）の診断と治療の手引き	56
18. 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き	58
19. IgG4 関連下垂体炎の診断と治療の手引き	62

CQ 一覧

先端巨大症

- CQ 1-1 先端巨大症患者において、悪性腫瘍のスクリーニング検査は必要か？…………… 64
- CQ 1-2 先端巨大症患者において、薬物療法の選択にあたり腫瘍の免疫組織学的解析は推奨されるか？…………… 67

クッシング病

- CQ 2-1 クッシング病の診断において、デキサメタゾン（0.5 mg）抑制試験を施行することは推奨されるか？…………… 70
- CQ 2-2 術後再発したクッシング病患者において、再手術を施行することは薬物療法や放射線療法よりも推奨されるか？…………… 72
- CQ 2-3 下垂体 MRI 検査において微小腫瘍が認められるクッシング病患者において、選択的静脈洞サンプリングを施行することは推奨されるか？…………… 75

高プロラクチン血症

- CQ 3-1 PRL 産生腫瘍の薬物療法において、血中 PRL 値が正常化した場合、薬物療法を中止することは推奨されるか？…………… 77
- CQ 3-2 PRL 産生腫瘍の治療において、妊娠期や授乳期に薬物療法を中止することは推奨されるか？…………… 79

中枢性尿崩症

- CQ 4-1 低張性多尿の鑑別において、高張食塩水負荷試験は推奨されるか？…………… 82
- CQ 4-2 渴感障害を有する中枢性尿崩症患者において、体重に基づいて日々の水分摂取量を決定し血清ナトリウム濃度をコントロールすることは推奨されるか？…………… 85
- CQ 4-3 デスマプレシンで治療中の中枢性尿崩症患者において、血清ナトリウム濃度を正常域にコントロールすることは予後の改善に関連するか？…………… 88

SIADH

- CQ 5-1 SIADH の治療にトルバプタンを用いることは推奨されるか？…………… 90
- CQ 5-2 ODS の危険因子がある場合、補正時の 1 日の血清ナトリウム濃度の上昇は 8 mEq/l 未満が推奨されるか？…………… 93

- CQ 5-3 重篤な中枢神経症状を呈する SIADH において、3%食塩水による治療は生命予後の改善に有効か? 95

先天性腎性尿崩症

- CQ 6-1 先天性腎性尿崩症の診断において、遺伝学的検査は推奨されるか? 97
- CQ 6-2 先天性腎性尿崩症の治療において、サイアザイド系利尿薬は推奨されるか? 100
- CQ 6-3 先天性腎性尿崩症において、早期の診断および治療介入は予後の改善に関連するか? ... 103

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍

- CQ 7-1 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍において、妊孕性獲得のための治療として外科治療は推奨できるか? 109

中枢性思春期早発症

- CQ 8-1 低身長で思春期発来した中枢性思春期早発症において、現行の中枢性思春期早発症の診断基準に沿った診断、治療は推奨されるか? 111
- CQ 8-2 中枢性思春期早発症の治療において、治療開始量を症例に応じて設定することは推奨されるか? 113
- CQ 8-3 中枢性思春期早発症において、治療中止の基準に骨年齢を用いることは推奨されるか? 115

下垂体 TSH 産生腫瘍

- CQ 9-1 SITSH の鑑別として、甲状腺ホルモン受容体 β の遺伝子診断が推奨されるか? 117
- CQ 9-2 下垂体 TSH 産生腫瘍の治療として、放射線治療、ソマトスタチンアナログ製剤と比較して手術が第一選択として推奨されるか? (術前の薬物治療を含めて) 119
- CQ 9-3 下垂体 TSH 産生腫瘍に対して治療介入することは、予後の改善のために推奨されるか? 122

成長ホルモン分泌不全性低身長症

- CQ 10-1 GH 治療中の成長ホルモン分泌不全性低身長症において、糖尿病の合併により GH 治療を中止することは推奨されるか? 124

成人成長ホルモン分泌不全症

- CQ 11-1 成人 GH 分泌不全症患者の治療前の評価において、NAFLD の検査は推奨されるか？ … 126
- CQ 11-2 術後に残存下垂体腫瘍（腺腫）、頭蓋咽頭腫を認めるあるいは胚細胞腫瘍長期寛解後
成人 GH 分泌不全症において、GH 補充療法は推奨されるか？ …………… 129

ACTH 分泌低下症

- CQ 12-1 ACTH 分泌低下症において、ステロイド補充療法を施行した場合の予後は健常人と
比較して差が認められるか？…………… 132
- CQ 12-2 ACTH 分泌低下症の患者において、ヒドロコルチゾンの 1 日あたりの補充投与量が
多い場合は、少ない場合よりも死亡リスクは増大するのか？…………… 135

小児ゴナドトロピン分泌低下症

- CQ 13-1 先天性ゴナドトロピン分泌低下症男児において、小陰茎に対してデポ型テストステロン
製剤の筋注（4 週間毎 2～3 回）は推奨されるか？ …………… 138

ゴナドトロピン分泌低下症

- CQ 14-1 男性ゴナドトロピン分泌低下症（成人期）において、妊孕性獲得のための治療として
hCG-rFSH（hMG）療法は推奨できるか？…………… 140
- CQ 14-2 女性ゴナドトロピン分泌低下症（成人期）において、妊孕性獲得のための治療として
ゴナドトロピン療法は推奨できるか？…………… 143

TSH 分泌低下症

- CQ 15-1 TSH 分泌低下症におけるレボチロキシン補充量の目安として、血清遊離 T4 濃度を
指標とすることが推奨されるか？…………… 146
- CQ 15-2 TSH 分泌低下症においてレボチロキシン補充により、血清遊離 T4 濃度を基準範囲内
上半分とすることが予後の改善のために推奨されるか？…………… 148

偶発的下垂体腫瘍

- CQ 16-1 頭蓋内進展は乏しいが、海綿静脈洞や蝶形骨洞に浸潤・増大する偶発的下垂体腫瘍に
手術は推奨されるか？…………… 150
- CQ 16-2 視機能障害がなく、下垂体前葉機能低下症を有する偶発的下垂体腫瘍患者に手術は
勧められるか？…………… 153

自己免疫性視床下部下垂体炎

- CQ 17-1 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断において、下垂体生検をすることは推奨できるか？…………… 156
- CQ 17-2 自己免疫性視床下部下垂体炎の治療において、薬理量のグルココルチコイドによる治療は生理的補充量に比して推奨できるか？…………… 158

IgG4 関連下垂体炎

- CQ 18-1 IgG4 関連下垂体炎の診断において、血清 IgG4 濃度の上昇を基準とすることは推奨できるか？…………… 161
- CQ 18-2 IgG4 関連下垂体炎の診断において、病理組織の IgG4 陽性形質細胞浸潤を基準とすることは推奨できるか？…………… 164
- CQ 18-3 IgG4 関連下垂体炎の治療において、薬理量のグルココルチコイドによる治療は生理的補充量に比して推奨できるか？…………… 166
- 利益相反に関する開示…………… 169

1

先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き

先端巨大症の診断の手引き

I. 主症候（注1）

1. 手足の容積の増大
2. 先端巨大症様顔貌（眉弓部の膨隆，鼻・口唇の肥大，下顎の突出など）
3. 巨大舌

II. 検査所見

1. 成長ホルモン（GH）分泌の過剰
血中 GH 値がブドウ糖 75 g 経口投与で正常域まで抑制されない（注2）.
2. 血中 IGF-1（ソマトメジン C）の高値（注3）
3. MRI または CT で下垂体腫瘍（腺腫）の所見を認める（注4）.

III. 副症候および参考所見

1. 発汗過多
2. 頭痛
3. 視力・視野障害
4. 月経異常
5. 睡眠時無呼吸症候群
6. 耐糖能異常
7. 高血圧
8. 不正咬合
9. 変形性関節症
10. 手根管症候群
11. 頭蓋骨および手足の単純 X 線の異常（注5）

[診断基準]

確実例：I のいずれかと II のすべてを満たすもの。

（注1）発病初期例や非典型例では症候が顕著でない場合がある。

（注2）正常域とは血中 GH 底値 0.4 ng/ml（現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準品を用いている。キットにより GH 値が異なるため，成長科学協会のキット毎の補正式で補正した GH 値で判定する）未満である。糖尿病，肝疾患，腎疾患，甲状腺機能亢進症，褐色細胞腫，低栄養状態，思春期・青年期では血中 GH 値が正常域まで抑制されないことがある。また，

本症では血中 GH 値が TRH や LHRH 刺激で増加（奇異性上昇）することや、ブロモクリプチンなどのドパミン作動薬で血中 GH 値が増加しないことがある。

- (注3) 健常者の年齢・性別基準値を参照する（附表）。栄養障害、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能低下症、コントロール不良の糖尿病などが合併すると血中 IGF-1 が高値を示さないことがある。一方、妊娠後期では hPL の影響で血中 IGF-1 は高値を示すことがある。
- (注4) 一般に T1 強調 Gd 造影画像にて、正常下垂体と比較して造影されにくい病変として認められる。T2 強調単純画像にて、側頭葉灰白質と比較して低信号の場合、第一世代ソマトスタチンアナログに感受性の高い *densely granulated tumors* が示唆される。トルコ鞍空洞症候群を伴って下垂体に明らかな腫瘍の所見を認めない場合がある。稀な原因ではあるが異所性 GHRH 産生腫瘍の場合には下垂体は過形成の所見を、異所性 GH 産生腫瘍の場合には下垂体は低形成の所見を呈する場合がある。
- (注5) 頭蓋骨単純 X 線でトルコ鞍の拡大および破壊、副鼻腔の拡大、外後頭隆起の突出、下顎角の開大と下顎の突出など、手 X 線で手指末節骨の花キャベツ様肥大変形、足 X 線で足底部軟部組織厚 heel pad の増大（22 mm 以上）を認める。

(附) ブドウ糖負荷で GH が正常域に抑制される場合や、臨床症候が軽微な場合でも、IGF-1 が高値の症例は、画像検査を行い総合的に診断する。

下垂体性巨人症の診断の手引き

I. 主症候

著明な身長増加：発育期にあつては身長増加が著明で、最終身長は男子 185 cm 以上、女子 175 cm 以上であるか、そうなると予測されるもの（注）。

II. 検査所見

先端巨大症に同じ。

III. 副症候

先端巨大症に同じ。

IV. 除外規定

脳性巨人症ほか他の原因による高身長例を除く。

[診断基準]

確実例：I と II のすべてを満たすもの。

ただし、IV（除外規定）を満たす必要がある。

(注) 年間成長速度が標準値の 2SD 以上。なお両親の身長、時代による平均値も参考とする。先端巨大所の所見は発育期には必ずしも顕著ではない。

(附表)

年齢・性別 IGF-1 (ng/ml) 基準値 (Isojima T, et al. Endocr J 2012; 59: 771. より引用)

年齢 (年)	男性			女性		
	-2SD	中央値	+2SD	-2SD	中央値	+2SD
0	11	67	149	15	69	154
1	14	69	148	23	85	186
2	18	74	154	32	99	213
3	24	82	164	40	108	227
4	32	93	176	48	116	238
5	44	108	193	56	126	252
6	55	124	215	69	147	287
7	63	142	247	89	183	357
8	72	165	292	111	224	438
9	84	195	350	133	264	517
10	99	233	423	155	302	588
11	113	272	499	175	333	638
12	125	301	557	188	348	654
13	133	315	579	193	349	643
14	138	315	570	193	344	625
15	141	310	552	192	341	614
16	142	307	543	192	340	611
17	142	306	540	191	335	599
18	142	301	526	188	326	574
19	143	292	501	182	311	539
20	142	280	470	175	293	499
21	139	265	436	168	275	459
22	135	251	405	161	259	425
23	131	237	379	155	247	397
24	128	226	356	151	237	375
25	125	216	337	147	228	358
26	119	212	329	146	223	336
27	116	208	322	141	217	328
28	114	203	315	137	212	320
29	111	199	309	133	206	312
30	109	195	303	129	201	304
31	107	191	297	126	196	297
32	105	187	292	122	192	290
33	103	184	287	119	187	283
34	102	181	283	115	183	277
35	100	178	279	112	178	271
36	99	175	275	109	174	265
37	97	173	272	106	170	260
38	96	171	269	103	166	254
39	95	168	266	100	163	250
40	94	166	263	98	159	245
41	94	165	261	95	156	240
42	93	163	259	93	153	236
43	92	161	257	90	150	233
44	92	160	255	88	147	229
45	91	159	253	87	145	226
46	90	157	250	85	142	224

47	90	156	250	83	140	221
48	89	154	248	82	138	219
49	88	153	246	81	137	218
50	87	152	245	80	135	216
51	87	151	243	79	134	215
52	86	149	242	78	133	213
53	85	148	240	77	131	212
54	84	147	239	76	130	211
55	84	146	238	75	129	210
56	83	145	237	74	128	208
57	82	144	236	73	126	207
58	81	143	235	72	125	205
59	80	142	233	71	123	203
60	79	141	232	70	121	201
61	77	140	230	69	120	198
62	76	138	228	68	118	196
63	75	137	226	66	116	194
64	73	135	224	65	114	191
65	72	134	221	64	112	188
66	70	132	219	62	110	186
67	68	130	216	61	109	183
68	66	128	213	60	107	180
69	65	126	209	59	105	177
70	63	124	206	57	103	175
71	61	122	202	56	101	172
72	58	119	198	55	100	170
73	56	117	194	54	98	167
74	54	114	190	53	96	165
75	52	112	185	52	95	163
76	50	109	181	50	93	160
77	48	106	177	49	92	158

先端巨大症および下垂体性巨人症の治療の手引き

I. 治療の目的と考え方

治療の目的は、GH/IGF-1 分泌過剰に起因する症候の是正、QOL の改善と合併症の軽減を図り死亡率を一般人口の平均まで引き下げるとともに、腫瘍周辺正常組織の障害を軽減することである。

治療法には、手術療法、薬物療法、放射線療法があるが、第一選択は、経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術である。経験豊富な脳外科医に依頼することが望ましい。

合併症などで手術の危険性が高い場合は、薬物療法、放射線療法を行う。術前ソマトスタチンアナログ投与により腫瘍縮小が期待されることがある。重症の心不全、高血圧、睡眠時無呼吸症候群を合併している場合にも周術期リスク軽減のために術前薬物療法が考慮される（オクトレオチド、ランレオチドでは保険適用なし）。また Knosp grade 4 のように全摘が期待できない腫瘍の場合には薬物治療を優先する（Primary Medical Therapy）。術前薬物治療による腫瘍性状変化などの手術操作への影響は乏しい。

薬物療法の標準治療は第一世代ソマトスタチンアナログ（オクトレオチド、ランレオチド）であり、手術後コントロール不良または手術により十分な腫瘍摘出が出来ない場合に最近、第一世代ソマトスタチンアナログに対する感受性を MRI 所見等で治療前に予測して薬物療法を組み立てるテーラーメイド

治療が提唱されている。

酢酸オクトレオチド徐放性製剤の場合、酢酸オクトレオチド皮下注製剤によって効果および安全性を確認後投与する。ランレオチド酢酸塩徐放性製剤にも同等の効果があり約40%でIGF-1の正常化、20%以上の腫瘍縮小効果を63–67%で認める。

IGF-1上昇が軽度の場合、ドパミン作動薬としてカベルゴリン（ただし、保険適用は高プロラクチン血症性下垂体腺腫、外科的処置を必要としない場合に限る）が用いられる。プロモクリプチンは先端巨大症に保険適用があるが、効果や副作用の点でカベルゴリンが優っている。軽症例（IGF-1値が正常上限の2.5倍以下）の34%でIGF-1が正常化する。

GH受容体拮抗剤のペグビソマントでは73%でIGF-1が正常化する。その際血中GH値は治療指標にならない。

単剤で効果が不十分の場合には、第一世代ソマトスタチンアナログとカベルゴリンの併用療法（IGF-1値が正常上限の2.0倍以下の場合、カベルゴリン追加によって30%が正常化）、GH受容体拮抗剤の併用（その場合GH受容体拮抗剤は週2回程度の投与で効果を認める場合が多い）、第2世代ソマトスタチンアナログであるパシレオチドパモ酸塩徐放性製剤について考慮する。

パシレオチドのIGF-1低下効果は第一世代ソマトスタチンアナログより強く（36–55%で正常化、腫瘍縮小効果も強い）、第一世代ソマトスタチンアナログ抵抗性を示す *sparsely granulated tumors* でより効果を示す。

併用療法やパシレオチドを使用する場合にはIGF-1正常化率だけではなく、個々の症例ごとに年齢や合併症を含む患者背景、薬剤感受性、副作用の出やすさ（特に耐糖能異常、糖尿病の悪化）、注射の負担、費用対効果等を総合的に判断する必要がある。

副作用として、ソマトスタチンアナログでは下痢、白色便などの消化器症状、稀にイレウス、徐脈に注意する。パシレオチドはこれらに加えて70%で耐糖能が悪化するので、投与開始日より血糖をモニターし適切に治療を行う。カベルゴリンでは嘔気、嘔吐、起立性低血圧に加え、病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等を呈する衝動制御障害が報告されており、本障害を認めた場合、ドパミン作動薬の減量又は投与中止を考慮する。また、患者及び家族等上記衝動制御障害の可能性について説明しておく。高用量で長期間投与する場合（週2.5 mgを超える場合）には心臓弁膜症（心エコーでモニター）に注意する。GH受容体拮抗剤では、肝障害、局所的脂肪組織肥大（*lipohypertrophy*）の副作用、7%で下垂体腫瘍増大を認める。

手術後コントロール不良で上記の薬物療法の効果が十分ではない場合、残存腫瘍が明らかで摘出可能であれば再手術を検討する。減量手術によってソマトスタチンアナログ反応性が改善することがある。

手術や薬物療法でコントロール困難な場合には定位的放射線治療（ガンマナイフ、サイバーナイフ）を検討するが、長期的に下垂体機能低下症の合併に注意が必要である。またこれらの治療に抵抗性で増殖能の高い難治性腫瘍（*aggressive tumor*）の場合にテモゾロミド（保険適用なし）が使われることがある。

治療効果については臨床的活動性、血中GH、IGF-1値から下記に従って判定し、コントロール良好が得られなければ、薬物療法の追加、併用などによってコントロール良好を目指す。

下垂体前葉機能低下症や中枢性尿崩症を伴う場合には、適切な補充療法を行う。副腎皮質ホルモンの過剰な補充は予後の悪化と関連しているため注意が必要である。また糖尿病、高血圧、脂質異常症、心疾患、変形性関節症、睡眠時無呼吸症候群、悪性腫瘍（甲状腺癌、大腸癌）などの合併症を十分評価し適切に治療、フォローすることもQOL、予後の改善のために重要である。

II. 治療の実際

1. GH 分泌過剰の改善：手術療法，薬物療法，放射線療法がある。

1) 手術療法

治療の第一選択は，経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術である。ただし合併症などによる手術リスクが高い場合や手術で全摘出が不可能な場合には薬物治療を優先する。

2) 薬物療法

手術後コントロール不良または手術により十分な腫瘍摘出が出来ない場合に行う。

(1) ソマトスタチンアナログ（注射）

酢酸オクトレオチド皮下注製剤を1日当たり100～300 µg，2～3回に分けて皮下注射する。

酢酸オクトレオチド徐放性製剤（4週間に1回，10～40 mg）を臀部筋肉内注射する。

ランレオチド酢酸塩徐放性製剤（4週間に1回，60～120 mg）を臀部深部皮下注射する。

パシレオチドパモ酸塩徐放性製剤（4週間に1回，20～60 mg）を臀部筋肉内注射する。

(2) GH 受容体拮抗剤（注射）

ペグピソマント（1日1回，10～30 mg）を皮下注射する。

(3) ドパミン作動薬（経口投与）

ブロモクリプチンを1日当たり2.5～15 mg，2～3回に分けて食直後に経口投与する。カベルゴリンを1回1 mg，週1-2回経口投与する。

効果や副作用の観点からカベルゴリンが一般に用いられるが，保険適用はない。

単独の薬物療法でコントロールが不良の場合には併用療法についても検討する。

3) 放射線療法

手術後寛解に至らず，薬物療法により効果が不十分な場合で，外科的切除が困難な部位に腫瘍が残存している場合，あるいは再発の場合で同様な条件を満たす場合に行う。放射線については定位的放射線治療（ガンマナイフ，サイバーナイフなど）を第一選択とする。外科的切除が可能な部位に残存あるいは再発を認める場合にはまず再手術を考慮する。

2. 補充療法

下垂体前葉機能低下症や中枢性尿崩症を伴う場合には，それぞれに応じた薬剤による補充を行う（下垂体前葉機能低下症および中枢性尿崩症の項を参照）。

3. 合併症に対する治療

予後に影響する以下の合併症を伴うことが多いので積極的に評価を行い適切に治療する。糖尿病，高血圧症，脂質異常症，心疾患，変形性関節症，睡眠時無呼吸症候群，悪性腫瘍（特に大腸癌，甲状腺癌は診断時にスクリーニング検査を行うことが推奨される）

4. 治療効果の判定

治療効果はまず血中 IGF-1 が年齢・性別基準範囲内となったか否か（注1）で判定し，治療法によっ

てはブドウ糖 75 g 経口投与後の血中 GH 底値とともに判定する。

1) 手術の治癒基準 (注 2)

(1) 寛解

IGF-1 値が年齢・性別基準範囲内であり、かつブドウ糖 75 g 経口投与後の血中 GH 底値が 0.4 ng/ml 未満 (注 3) である。また、臨床的活動性を示す症候 (注 4) がない。

(2) 部分寛解

(1) および (3) のいずれにも該当しないもの。

(3) 非寛解

IGF-1 値が年齢・性別基準範囲を超え、かつブドウ糖 75 g 経口投与後の血中 GH 底値が 0.4 ng/ml 以上である。また、臨床的活動性を示す症候がある。

2) 薬物治療のコントロール基準

(1) コントロール良好

IGF-1 値が年齢・性別基準範囲内であり、GH 受容体拮抗薬 (注 5) 以外で治療を行われている場合は任意のタイミングの GH 値 (ランダム GH 値) が 1 ng/ml 未満であり、臨床的活動性を示す症候がない (注 6)。なお、薬物治療中 (ソマトスタチンアナログ) には GH 値と IGF-1 値の乖離例が多いため、評価にブドウ糖負荷試験は用いない。

(2) コントロール不良

上記以外。

3) 放射線治療のコントロール基準

手術の基準に準ずる。

5. 治療指針

- 1) 術後は 3 ヶ月後以降に評価を行い、寛解の場合、定期的 (1 年以内は 3~6 ヶ月、1 年以後は 6~12 ヶ月ごと) に経過を観察する。
- 2) 部分寛解ならびにコントロール良好の場合、定期的に観察し (注 7)、治療効果を再判定する。合併症などを評価して、経過を観察、または治療法の変更・追加を考慮する。
- 3) 非寛解ならびにコントロール不良の場合は、症状や合併症などを評価するとともに、治療法の変更・追加を考慮する。

(注 1) 健常者の年齢・性別基準値を参照する (附表)。

SD スコアは以下の HP にて計算できる。

<https://ghw.pfizer.co.jp/adult/information/igf-i/index.html>

栄養障害、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能低下症、コントロール不良の糖尿病などが合併すると血中 IGF-1 は低値を示すことがあるので、判定に注意を要する。

(注 2) 術後すぐには IGF-1 は正常化しないことがあるので、IGF-1 の判定は術後 3~6 ヶ月で行う。

(注 3) 寛解のカットオフ値は 0.4 ng/ml (現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準

品を用いている。キットにより GH 値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正した GH 値で判定する) 未満である。

(注4) 頭痛 [本症に起因すると思われる頭痛 (発症時期, 頑固さ, 酢酸オクトレオチド著効などから判断する) を指す。典型的な血管性頭痛 (偏頭痛) や筋緊張性頭痛は除く], 発汗過多, 感覚異常 (手根管症候群を含む), 関節痛のうち2つ以上の臨床症状がみられる場合に臨床的活動性ありと判断する。

(注5) GH 受容体拮抗薬で治療中には, 投与薬剤が測定系において交叉反応性を示すため GH 値は治療効果の判定には用いない。

(注6) IGF-1 値の正常化がより重要である。GH 値は変動することが多く複数回の測定で判断する。また一部の症例で GH 値の乖離を示す症例があり, その場合には臨床的活動性を含め総合的に判断する。

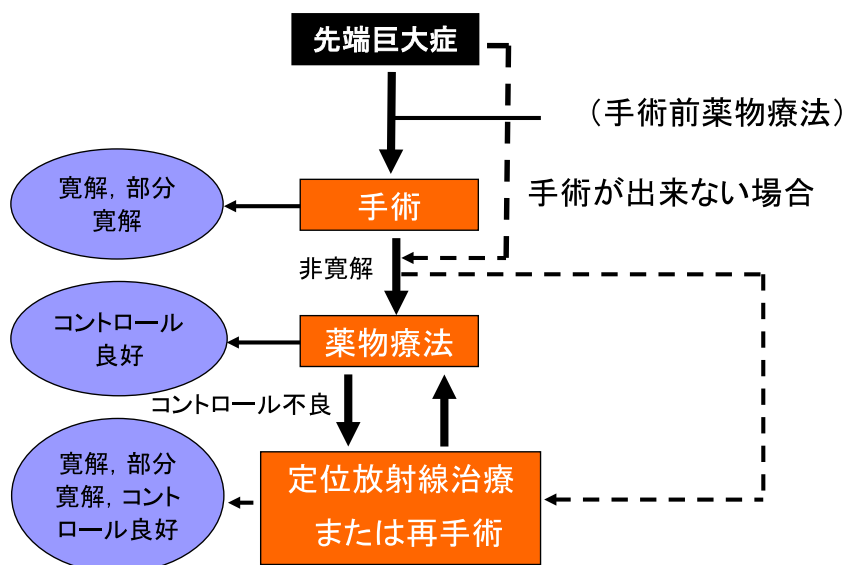
(注7) 薬物治療の場合は血中 IGF-1, GH 値を1~3ヶ月ごとに検査する。手術・放射線治療後に再発が疑わしいときはブドウ糖負荷試験を行うとともに, MRI で残存腫瘍や再発腫瘍を探索する。

(附1) PASQ, AcroQOL などを用いた QOL 評価についても治療効果判定の参考とする。

参考文献

- 1) Guistina A, et al. Rev Endocr Metab Disord 2020; 21: 667-78.
- 2) Gadelha MR, et al. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: 297-308.
- 3) Gadelha MR, et al. Endocr Rev 2019; 40: 268-332.
- 4) Yoshida K, et al. Pituitary 2015; 18: 876-83.
- 5) Neggers SJMM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3853-9.

(附2) 治療の流れ図



年齢, 活動性, 合併症の程度, 腫瘍の大きさと位置, 薬剤反応性 (特に第一世代ソマトスタチンアナログ反応性), 治療の持続性, 費用対効果, 副作用などを十分に考慮した上で, 個々の症例に応じた治療を選択する。

2

クッシング病の診断と治療の手引き

クッシング病の診断の手引き

I. 主症候

1. 特異的症候（注1）
 - 1) 満月様顔貌
 - 2) 中心性肥満または水牛様脂肪沈着
 - 3) 皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条（幅1 cm以上）
 - 4) 皮膚の菲薄化および皮下溢血
 - 5) 近位筋萎縮による筋力低下
 - 6) 小児における肥満を伴った成長遅延
2. 非特異的症候
 - 1) 高血圧
 - 2) 月経異常
 - 3) 座瘡（にきび）
 - 4) 多毛
 - 5) 浮腫
 - 6) 耐糖能異常
 - 7) 骨粗鬆症
 - 8) 色素沈着
 - 9) 精神障害

上記の1. 特異的症候または2. 非特異的症候の中から一つ以上を認める。

II. 検査所見

1. 血中 ACTH とコルチゾール（同時測定）がともに高値～正常を示す（注2）.
2. 尿中遊離コルチゾールが高値を示す（注3）.

上記の1（蓄尿検査可能なら2も）を満たす場合、ACTHの自律性分泌を証明する目的で、Ⅲのスクリーニング検査を行う。

Ⅲ. スクリーニング検査

1. 一晩少量デキサメタゾン抑制試験：前日深夜に少量（0.5 mg）のデキサメタゾンを内服した翌朝（8～10時）の血中コルチゾール値が抑制されない（注4）.
2. 血中コルチゾール日内変動：深夜睡眠時の血中コルチゾール値が5 µg/dl以上を示す（注5）.

1, 2 を満たす場合, ACTH 依存性クッシング症候群がより確からしいと考える (注 6). 次に, 異所性 ACTH 症候群との鑑別を目的に確定診断検査を行う (注 7).

IV. 確定診断検査

1. CRH 試験: ヒト CRH (100 μg) 静注後の血中 ACTH 頂値が前値の 1.5 倍以上に増加する (注 8).
2. 一晩大量デキサメタゾン抑制試験: 前日深夜に大量 (8 mg) のデキサメタゾンを内服した翌朝 (8~10 時) の血中コルチゾール値が前値の半分以下に抑制される (注 9).
3. 画像検査: MRI 検査による下垂体腫瘍の存在 (注 10)
4. 選択的下垂体静脈洞血サンプリング (注 11): 血中 ACTH 値の中枢・末梢比 (C/P 比) が 2 以上 (CRH 刺激後は 3 以上) (注 12)

V. 病理所見

下垂体腫瘍性病変において, 免疫組織化学的に ACTH 陽性もしくは TPIT 陽性所見を認める.

[診断基準]

確実例: ① I のいずれか, II と III のすべて, および IV の 1 または 2 と, 3 または 4 を満たすもの. ② I のいずれか, II と III のすべて, および V を満たすもの.

疑い例: I のいずれかと II と III のすべてを満たすもの.

(注 1) サブクリニカルクッシング病では, これら特徴所見を欠く. 下垂体偶発腫瘍として発見されることが多い.

(注 2) 採血は早朝 (8~10 時) に, 約 30 分間の安静の後に行う. ACTH が抑制されていないことが副腎性クッシング症候群との鑑別において重要である. コルチゾール値に関しては, 約 10% の測定誤差を考慮して判断する. コルチゾール結合グロブリン (CBG) 欠損 (低下) 症の患者では, 血中コルチゾールが比較的 low 値になるので注意を要する. また, エストロゲン製剤の内服により血中コルチゾールが高値になることがある.

(注 3) 原則として 24 時間蓄尿した尿検体で測定する. 施設基準に従うが, 一般に 70 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上で高値と考えられる. ほとんどの顕性クッシング病では 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上となる (RIA 法). 2022 年 4 月から測定法が CLIA 法になってから, 従来法より幾分低値となっている.

(参考) $y(\text{新}) = 0.832x(\text{旧}) - 4.23$

(注 4) 一晩少量デキサメタゾン抑制試験では従来 1~2 mg のデキサメタゾンが用いられていたが, 一部のクッシング病患者においてコルチゾールの抑制 (偽陰性) を認めることから, スクリーニング検査としての感度を上げる目的で, 0.5 mg の少量が採用されている. 血中コルチゾール 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上でサブクリニカルクッシング病を, 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上でクッシング病を疑う. 血中コルチゾールが十分抑制された場合は, ACTH・コルチゾール系の機能亢進はないと判断できる. 服用している薬物, 特に CYP3A4 を誘導するものは, デキサメタゾンの代謝を促進するため偽陽性となりやすい (例: 抗菌剤リファンピシン, 抗てんかん薬カルバマゼピン・フェニトインなど). 米国内分泌学会ガイドラインでは 1 mg デキサメタゾン法が用いられ, 血中コルチゾールカットオフ値は 1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ となっている.

- (注5) ACTH・コルチゾールが周期的に変動し、症状が寛解状態と増悪を繰り返す周期性を呈する場合があります。注意が必要である。可能な限り複数日に測定して高値を確認する。唾液コルチゾールの測定は有用であるが、本邦での標準的測定法が統一されておらず、基準値が確定していない。
- (注6) アルコール過量摂取、慢性腎臓病、鬱状態、高度肥満やコントロール不良な糖尿病患者では偽性クッシング病の鑑別が必要な場合がある。DDAVP (4 µg) 静注後の血中 ACTH 値が前値の 1.5 倍以上を示すことも ACTH 依存性クッシング症候群の診断に有用である。ただし、DDAVP は検査薬として保険適用外である。デキサメタゾン-CRH 試験が鑑別に有効な検査として知られている。偽性クッシング病とクッシング病を選択的下錐体静脈洞血サンプリングで鑑別することはできない。
- (注7) 高コルチゾール血症が重度である場合は、確定診断検査より、先に治療を優先させる。
- (注8) 10 mm 以上の下垂体腫瘍では、反応しない例を認める。一方で、殆どの異所性 ACTH 症候群では反応しないが、気管支カルチノイドでは反応することがある。
- (注9) 著明な高コルチゾール血症の場合や 10 mm 以上の下垂体腫瘍では、大量 (8 mg) デキサメタゾン抑制試験では、血中コルチゾールが 1/2 未満に抑制されない例もある。異所性 ACTH 症候群との鑑別に有用であるが、褐色細胞腫ではクリーゼの誘因になった症例が報告されていることや血糖値悪化の懸念もあり、施行に際しては必要性和安全性を確認することが望まれる。
- (注10) 微小下垂体腫瘍 (腺腫) の描出には、3 テスラの MRI で診断することを推奨し、各 MRI 装置の高感度検出法を用いる。ただしその場合、稀ではあるが小さな偶発腫 (非責任病巣) が描出される可能性を念頭に置く必要がある。
- (注11) 下垂体 MRI において下垂体腫瘍を認めない場合は必ず行う。また周期性がある場合には必ずコルチゾール過剰が明らかな時期に行う。
- (注12) 血中 ACTH 値の中枢・末梢比 (C/P 比) が 2 未満 (CRH 刺激後は 3 未満) なら異所性 ACTH 症候群の可能性が高い。なお、本邦では海綿静脈洞血サンプリングも行われている。その場合、血中 ACTH 値の C/P 比が 3 以上 (CRH 刺激後は 5 以上) ならクッシング病の可能性が高い。いずれのサンプリング方法でも定義を満たさない場合には、同時に測定した PRL 値による補正值を参考とする。

クッシング病の治療の手引き

I. 治療の目的

クッシング病は治療しなければ、心血管疾患、脳血管疾患、重症感染症、骨折などの合併症のために致命的となる疾患である。高コルチゾール血症を速やかに是正し、生命予後および QOL を改善する。また、高コルチゾール血症が重度であり、重症感染症や自殺企図などのリスクがある場合は、診断のための検査より治療を優先させる。

II. 治療の種類

ACTH 又はコルチゾール分泌過剰の改善: 手術療法, 薬物療法, 放射線療法がある。効果的な治療によってコルチゾールを正常化させると、予後は改善し、QOL が改善する。

1. 下垂体手術

治療の第一選択は、経蝶形骨洞の下垂体腫瘍摘出術である。合併症などで手術の危険性が高い場合は、薬物療法、放射線療法を考慮する。手術によって腫瘍が完全摘出されると、続発性副腎皮質機能低下症になることで、グルココルチコイドの補充が一定期間必要となる（注1）。術後のグルココルチコイド補充期間は、約1年から数年に及ぶこともある。

2. 薬物療法

1) ACTH 抑制療法

手術後コントロール不良時、または手術により十分な腫瘍摘出が出来ない場合に行う。下垂体腫瘍に直接作用してACTH分泌を抑制する可能性があるものとしてソマトスタチン誘導体やドパミン作動薬（カベルゴリン、プロモクリプチン）があるが、寛解率の高いものは少ない。

(1) ソマトスタチン誘導体

パシレオチドパモ酸塩徐放性製剤（4週間に1回10~40mg）を臀部筋肉内注射する。保険適用あり。耐糖能や糖尿病の悪化が高率にみられる。

(2) ドパミン作動薬

カベルゴリン1回1mgを上限として週に1回就寝前に経口投与する。クッシング病で有効であるとする報告では週に2回以上でさらに多い投与量が使用されている。保険適用はない。効果のある症例は約1/3程度と考えられる。また、腫瘍縮小効果は認めにくい。

(3) 増殖性が強い一部の下垂体腫瘍に対してテモゾロミドが有効な例を認めるが、保険適用はない。

2) コルチゾール抑制療法

保険適用となっている薬剤は、メチラポン、オシロドロスタット、トリロスタン、ミトタンである。

(1) メチラポン

11 β 水酸化酵素阻害薬であるメチラポンは、比較的即効性で効果の高い薬剤である。メチラポンは半減期が短いため一般に1日3~4回の服用が必要である。病状に合わせて用量だけではなく、服用回数、タイミングについても、1日のコルチゾール分泌量や日内変動などを念頭において調節する。使用方法として、少量から開始し尿中遊離コルチゾールが正常化するまで漸増する方法と、内因性コルチゾールを十分抑制する量を投与して（block）、ヒドロコルチゾン（and replace）方法がある。前者としては、メチラポン1回250mgを1日1回から開始し、数日毎に漸増する。後者としてメチラポン1回500~1,000mgを1日3回投与し、ヒドロコルチゾン15~20mg/日を補充する。緊急性のある場合は後者を推奨する。後者の場合、治療効果判定に尿中遊離コルチゾールを用いる際は、採尿前日から終了までヒドロコルチゾンをデキサメタゾン0.5~1mg/日へ変更して行うことを考慮する。ヒドロコルチゾン最終内服後24時間が経過していれば、血中コルチゾール値も治療判定に用いることができる。副作用として肝障害に注意が必要である。高血圧、浮腫や低カリウム血症にも留意し、必要に応じて選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の使用を考慮する。長期使用によって、男性化徴候が出現する場合がある。

(2) オシロドロスタット

オシロドロスタットも11 β 水酸化酵素阻害薬であるが、メチラポンより半減期が長く、1日2回の投与でメチラポンよりも高いコルチゾールの抑制効果が期待できる。1回1mgを1日2回から開始し、

治療効果を見ながら漸増する。効果が遅発性に増強することがあり、増量中の副腎不全および経過中の遅発性副腎不全にも注意が必要であり、その際には減量等適切な対応を検討する。オシロドロスタットは主に CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6 による酸化的代謝と, UGT1A4, UGT2B7, UGT2B10 によるグルクロン酸抱合により代謝されるため、複数の代謝酵素を阻害又は誘導する薬剤を併用する場合にはオシロドロスタットの血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。治療効果判定における注意点は、メチラポンに記載の通りである。副作用についてはメチラポンと同様の注意が必要である。メチラポンとオシロドロスタットの選択においては費用対効果についても考慮する。

(3) トリロスタン

トリロスタンは、 3β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害薬である。1回 60 mg 1日 3~4 回内服で開始し、尿中遊離コルチゾールを指標に適時増量する。ただし、1日 480 mg までとする。効果発現は緩徐である。

(4) ミトタン

ミトタンは副腎皮質毒性があり萎縮・壊死を生じる。1回 250~500 mg 1日 3 回内服で開始し、適時増量する。効果発現には期間を要する。副腎皮質の細胞障害が進行した場合、グルココルチコイドの補充が必要である。CYP3A4 に影響するため、各種薬剤との相互作用に注意を要する。下垂体手術予定者には使用しない。また、長期使用によって呂律不全など神経毒性が現れることがある。

3. 放射線療法

手術後完全寛解に至らず、薬物療法により効果が不十分で外科的切除が困難な部位に腫瘍が残存している場合、あるいは再発の場合で同様な条件を満たす場合に行う。放射線については定位的放射線治療（ガンマナイフ、サイバーナイフなど）を第一選択とする（注2）。外科的切除が可能な部位に残存あるいは再発を認める場合には再手術も十分に考慮する。

4. 両側副腎摘出術

下垂体手術・薬物療法・放射線療法が無効で他に治療法がない場合は、両側副腎摘出と生理量のヒドロコルチゾン補充療法を考慮する。

5. 合併症の治療

高コルチゾール血症が著明な場合、高コルチゾール血症の抑制治療前に、ST 合剤などの抗真菌剤を予め開始しておく。既に感染していると考えられる場合には、十分な量を投与することが必要である。

また、以下の合併症をとともなうことが多いので、対症的に治療する。

高血圧症、糖尿病、感染症、骨折、心血管障害、脳血管障害、心不全
血栓傾向が増しているため、抗凝固療法についても考慮しながら治療を進める。

6. 治療効果判定

手術効果判定は、約 1 週間後に行う。前日のグルココルチコイド補充を休止あるいは少量デキサメタゾンに変更して行う。下垂体腫瘍摘出術 1 週間後の早朝血中コルチゾールが $1 \mu\text{g}/\text{dl}$ 未満であれば、寛解の可能性が高い。それ以外の場合は、慎重に経過を観察し、寛解に至らない場合は追加療法を考慮する。

- (注1) 急激な血中コルチゾール低下によってサイトカインストーム等が生じる例もあり，注意深い観察や十分なグルココルチコイド補充が必要である．
- (注2) 晩発性下垂体前葉機能低下症に注意する．

3

高プロラクチン (PRL) 血症の診断と治療の手引き

高プロラクチン (PRL) 血症の診断の手引き

I. 主症候

1. 女性：月経不順・無月経，不妊，乳汁分泌
2. 男性：性欲低下，インポテンス，女性化乳房，乳汁分泌
3. 男女共通：頭痛，視力視野障害（器質的視床下部・下垂体病変による症状）

II. 検査所見

血中 PRL 値の上昇（注 1）

III. PRL 分泌過剰症の鑑別診断（表 1 参照）

1. 薬剤服用による PRL 分泌過剰（注 2）
2. 原発性甲状腺機能低下症
血中甲状腺ホルモンの低下と TSH 値の上昇を認める.
3. 視床下部-下垂体病変
 - 1, 2 を除外した上でトルコ鞍部の画像検査（CT, MRI など）を行う.
 - 1) 異常あり
視床下部・下垂体茎病変
表 1 の 2 の 2) を主に画像診断から鑑別する.
下垂体病変
PRL 産生腫瘍（プロラクチノーマ）
腫瘍の実質容積と血中 PRL 値がおおむね相関する.
先端巨大症（GH-PRL 同時産生腫瘍）
 - 2) 異常なし
他の原因（表 1 の 5, 6）を検討する. 該当がなければ視床下部の機能性異常と診断する.

[診断基準]

確実例：I のいずれかと II を満たすもの.

- (注 1) 血中 PRL は睡眠，ストレス，性交や運動などに影響されるため，複数回測定して，いずれも施設基準値以上であることを確認する. マクロプロラクチノーマにおける PRL の免疫測定においてフック効果(過剰量の PRL が，添加した抗体の結合能を妨げ，見かけ上 PRL 値が低くなること)に注意すること.
- (注 2) 該当薬（表 2）があれば主治医の判断により（抗精神病薬の場合は処方医と相談の上，可能ならば 2 週間）休薬し，血中 PRL 基礎値を再検する.

表1 高PRL血症をきたす病態

1. 下垂体病変
 - 1) PRL産生腫瘍（プロラクチノーマ）
 - 2) 先端巨大症（GH-PRL同時産生腫瘍）
2. 視床下部・下垂体茎病変
 - 1) 機能性
 - 2) 器質性
 - (1) 腫瘍（頭蓋咽頭腫・ラトケ嚢胞・胚細胞腫・非機能性腫瘍・ランゲルハンス細胞組織球症など）
 - (2) 炎症・肉芽腫（下垂体炎・サルコイドーシスなど）
 - (3) 血管障害（出血・梗塞）
 - (4) 外傷
3. 薬物服用（腫瘍以外で最も多い原因は薬剤である。表2参照）
4. 原発性甲状腺機能低下症
5. マクロプロラクチン血症（注）
6. 他の原因
 - 1) 慢性腎不全
 - 2) 胸壁疾患（外傷，火傷，湿疹など）
 - 3) 異所性PRL産生腫瘍

(注) PRLに対する自己抗体とPRLの複合体形成による。高PRL血症の15～25%に存在し，高PRL血症による症候を認めない。診断には，ゲルろ過クロマトグラフィー法，ポリエチレングリコール（PEG）法，抗IgG抗体法を用いて高分子化したPRLを証明する。

表2 高PRL血症をきたす薬剤

ドパミン受容体拮抗薬 クロルプロマジン ハロペリドール メトクロプラミド	抗精神病薬 リスペリドン，クロルプロマジン ハロペリドール， パリペリドン，オランザピン，クロザピン，アセナピン等
ドパミン合成阻害薬 α-メチルドパ	抗うつ薬 三環系抗うつ薬（クロミプラミン，アミトリプチリン等） 選択的セロトニン再取り込み阻害薬（フルボキサミン等）
降圧薬 ラベタロール，レセルピン ベラパミル	
H2受容体拮抗薬 シメチジン，ラニチジン	抗てんかん薬 フェニトイン
エストロゲン製剤 経口避妊薬	麻薬 モルヒネ，メサドン，アボモルヒネ等

高プロラクチン（PRL）血症の治療の手引き

原因となる病態によって治療方針は異なる。

1. 下垂体病変

PRL産生腫瘍（プロラクチノーマ）

薬物療法（カベルゴリン，プロモクリプチン）が基本である。カベルゴリンの場合，週1回就寝前，0.25 mg/回より開始し，PRL値により漸増する。上限は1 mg/回とされている。プロモクリプチンの場合，2.5 mg/回，夕食後より開始し，PRL値により5～7.5 mg/日，分2～3に漸増する。場合に応じて手術を検討する。

2. 視床下部・下垂体茎病変

1) 機能性

カベルゴリン，プロモクリプチンを投与する。

2) 器質性

各々の疾患の治療を行う。

3. 薬剤服用によるもの

当該薬を中止する（抗精神病薬の場合は処方医と相談の上，可能なら中止する）。

4. 原発性甲状腺機能低下症

甲状腺ホルモン製剤を投与する。

5. 他の原因

各々の疾患の治療を行う。マクロプロラクチン血症は治療を要しない。

PRL 産生腫瘍（プロラクチノーマ）の治療について

1. ドパミン作動薬による薬物療法が第一選択である。カベルゴリン，プロモクリプチン，テルグリドが用いられる。血中 PRL 値と腫瘍の実質容積が相関しない場合，ドパミン作動薬の効果が不十分となる可能性がある。注意すべき点としてドパミン作動薬には，嘔気，嘔吐，起立性低血圧に加え，病的賭博，病的性欲亢進，強迫性購買，暴食等を呈する衝動制御障害が報告されており，本障害を認めた場合，ドパミン作動薬の減量又は投与中止を考慮する。また，患者及び家族等に上記衝動制御障害の可能性について説明しておく。
2. 手術は，薬物療法に抵抗する場合，あるいは副作用などで服薬できない場合に適応となる。薬物療法が先行することの手術への影響は少ない。
3. マクロプロラクチノーマの場合，カベルゴリン，プロモクリプチン，テルグリドに反応性が良好ならば，薬物療法を継続する。増量しても効果が不十分でさらに治療効果が必要な場合には，手術によって腫瘍容積を可及的に減じた上で再度薬物療法を行うことを検討する。腫瘍縮小に伴って髄液鼻漏（髄膜炎）をきたす可能性があることに注意する。また，カベルゴリンを高用量で長期間投与する場合（週 2.5 mg を超える場合）には心臓弁膜症（心エコーでモニター）に注意する。ドパミン作動薬は胎盤を通過するため，胎生初期の器官形成期における薬物暴露が胎児や母子へ何らかの影響を与える可能性があり，妊娠に際しては，妊娠判明時に薬物療法を中止することが勧められる。また薬物療法中止中に腫瘍が増大する可能性があるため，妊娠前に腫瘍縮小，規則的月経発来まで薬物治療を行うことが重要である。
4. ミクロプロラクチノーマの場合，熟達した脳神経外科医が手術すれば治癒する可能性が十分あることを治療の選択肢として説明する（トルコ鞍内に限局し非浸潤性のものが適応となる）。最低2年以上ドパミン作動薬で治療され，血中 PRL が正常化し，最低量（カベルゴリン：週 1 回 0.25 mg/回，プロモクリプチン：2.5 mg/日）まで減量しても正常が維持され，頭部 MRI 上腫瘍残存を認めない場合，ドパミン作動薬の減量や中止を検討する。
5. 先端巨大症（GH-PRL 同時産生腫瘍）は，ドパミン作動薬だけでは効果が不十分となる可能性があり，手術やソマトスタチンアナログ治療を検討する（先端巨大症の項参照）。

4

バソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断と治療の手引き

バソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断の手引き

I. 主症候

1. 口渇
2. 多飲
3. 多尿

II. 検査所見

1. 尿量は成人においては1日3,000 ml以上または40 ml/kg以上、小児においては2,000 ml/m²以上
2. 尿浸透圧は300 mOsm/kg以下
3. 高張食塩水負荷試験（注1）におけるバソプレシン分泌の低下：5%高張食塩水負荷（0.05 ml/kg/minで120分間点滴投与）時に、血漿浸透圧（血清ナトリウム濃度）高値においても分泌の低下を認める（注2）。
4. 水制限試験（飲水制限後、3%の体重減少または6.5時間で終了）（注1）においても尿浸透圧は300 mOsm/kgを超えない。
5. バソプレシン負荷試験〔バソプレシン（ピトレシン注射液[®]）5単位皮下注後30分ごとに2時間採尿〕で尿量は減少し、尿浸透圧は300 mOsm/kg以上に上昇する（注3）。

III. 参考所見

1. 原疾患（表1）の診断が確定していることが特に続発性尿崩症の診断上の参考となる。
2. 血清ナトリウム濃度は正常域の上限か、あるいは上限をやや上回ることが多い。
3. MRI T1強調画像において下垂体後葉輝度の低下を認める（注4）。

IV. 鑑別診断

多尿をきたす中枢性尿崩症以外の疾患として次のものを除外する。

1. 心因性多飲症：高張食塩水負荷試験で血漿バソプレシン濃度の上昇を認め、水制限試験で尿浸透圧の上昇を認める。
2. 腎性尿崩症：家族性（バソプレシン V2 受容体遺伝子の病的バリエーションまたはアクアポリン2遺伝子の病的バリエーション）と続発性〔腎疾患や電解質異常（低カリウム血症・高カルシウム血症）、薬剤（リチウム製剤など）に起因するもの〕に分類される。バソプレシン負荷試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めない。

〔診断基準〕

確実例：Iのすべてと、IIの1, 2, 3, またはIIの1, 2, 4, 5を満たすもの。

[病型分類]

中枢性尿崩症の診断が下されたら下記の病型分類をすることが必要である。

1. 特発性中枢性尿崩症：画像上で器質的異常を視床下部－下垂体系に認めないもの。
2. 続発性中枢性尿崩症：画像上で器質的異常を視床下部－下垂体系に認めるもの。
3. 家族性中枢性尿崩症：原則として常染色体顕性遺伝形式を示し、家族内に同様の疾患患者があるもの。

- (注1) 著明な脱水時（例えば血清ナトリウム濃度が 150 mEq/l 以上の際）に高張食塩水負荷試験や水制限試験を実施することは危険であり、避けるべきである。多尿が顕著な場合（例えば1日尿量が 10,000 ml に及ぶ場合）は、患者の苦痛を考慮して水制限試験より高張食塩水負荷試験を優先する。多尿が軽度で高張食塩水負荷試験においてバソプレシン分泌の低下が明らかでない場合や、デスマプレシンによる治療の必要性の判断に迷う場合には、水制限試験にて尿濃縮力を評価する。
- (注2) 血清ナトリウム濃度と血漿バソプレシン濃度の回帰直線において傾きが 0.1 未満または血清ナトリウム濃度が 149 mEq/l の時の推定血漿バソプレシン濃度が 1.0 pg/ml 未満 (<https://kannoukasuitai.jp/academic/cdi/index.html>)。
- (注3) 本試験は尿濃縮力を評価する水制限試験後に行うものであり、バソプレシン分泌能を評価する高張食塩水負荷試験後に行うものではない。なお、デスマプレシンは作用時間が長いため水中毒を生じる危険があり、バソプレシンの代わりに用いることは推奨されない。
- (注4) 高齢者では中枢性尿崩症でなくても低下することがある。

表1 バソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の病因

-
- ・特発性
 - ・家族性
 - ・続発性（視床下部－下垂体系の器質的障害）：
 - リンパ球性漏斗下垂体後葉炎
 - 胚細胞腫
 - 頭蓋咽頭腫
 - 奇形腫
 - 下垂体腫瘍（腺腫）
 - 転移性腫瘍
 - 白血病
 - リンパ腫
 - ランゲルハンス細胞組織球症
 - サルコイドーシス
 - 結核
 - 脳炎
 - 脳出血・脳梗塞
 - 外傷・手術
-

バソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の治療の手引き

1. バソプレシンの誘導体であるデスマプレシンにより治療を行う。デスマプレシンには点鼻スプレーと口腔内崩壊錠があり、点鼻スプレーでは2.5 µg/回、口腔内崩壊錠では60 µg/回を、それぞれ1日1回から投与する。治療導入後の数日間は尿量、尿浸透圧（または比重）、血清ナトリウム濃度、体重などをなるべく毎日測定し、投与量や投与回数を調整して適正使用量を決定する（通常の用量は点鼻スプレー：2.5～10 µg/回、1日2回；口腔内溶解錠：60 µg/回、1日2～3回）。この際に血清ナトリウム濃度が基準下限値を下回らないように注意する。ひとたびデスマプレシンの投与量を定めた後も、血清ナトリウム濃度や体重を指標として水バランスに留意し、必要に応じてデスマプレシンの投与量を調整する。渴感障害を有する中枢性尿崩症患者においては、体重に基づいて日々の水分摂取量を決定し血清ナトリウム濃度をコントロールする。また、意識障害時にはデスマプレシンの代わりにバソプレシン（ピトレシン注射液[®]）を投与する場合もある。
2. 続発性中枢性尿崩症では、原疾患の治療を行う。特に下垂体前葉機能低下症を合併した症例ではヒドロコルチゾンの補充を行うが、この際に多尿が顕在化することがあるので留意する。

5

バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き

バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) は、低ナトリウム血症にも関わらずバソプレシンによる抗利尿作用が持続している病態である。体液量はほぼ正常であり、診断においては脱水や細胞外液量増加を呈する疾患を鑑別する必要がある。低ナトリウム血症が緩徐に進行した場合は症状を自覚しないことが多いが、低ナトリウム血症が重度か、急速に進行した場合には、倦怠感、食欲低下、意識障害などの症状を呈する。意識障害を伴う低ナトリウム血症においては、3%食塩水投与によって血清ナトリウムを補正するが、急速な血清ナトリウム濃度の上昇は浸透圧性脱髄症候群をきたす危険性があるため、慎重な管理を必要とする。また、慢性低ナトリウム血症と骨密度低下や転倒との関連が指摘されている。

バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断の手引き

I. 主症候

脱水の所見を認めない。

II. 検査所見

1. 血清ナトリウム濃度は 135 mEq/l を下回る。
2. 血漿浸透圧は 280 mOsm/kg を下回る。
3. 低ナトリウム血症、低浸透圧血症にもかかわらず、血漿バソプレシン濃度が抑制されていない。
4. 尿浸透圧は 100 mOsm/kg を上回る。
5. 尿中ナトリウム濃度は 20 mEq/l 以上である。
6. 腎機能正常
7. 副腎皮質機能正常
8. 甲状腺機能正常

III. 参考所見

1. 倦怠感、食欲低下、意識障害などの低ナトリウム血症の症状を呈することがある。
2. 原疾患 (表 1) の診断が確定していることが診断上の参考となる。
3. 血漿レニン活性は 5 ng/ml/h 以下であることが多い。
4. 血清尿酸値は 5 mg/dl 以下であることが多い。
5. 水分摂取を制限すると脱水が進行することなく低ナトリウム血症が改善する。

IV. 鑑別診断

低ナトリウム血症をきたす次のものを除外する。

1. 細胞外液量の過剰な低ナトリウム血症：心不全、肝硬変の腹水貯留時、ネフローゼ症候群
2. ナトリウム漏出が著明な細胞外液量の減少する低ナトリウム血症：原発性副腎皮質機能低下症、塩

類喪失性腎症，中枢性塩類喪失症候群，下痢，嘔吐，利尿剤の使用

3. 細胞外液量のほぼ正常な低ナトリウム血症：続発性副腎皮質機能低下症（下垂体前葉機能低下症）
（附記）下垂体手術後の遅発性低ナトリウム血症は約20%に発症する比較的頻度の高い病態である。

SIADH や中枢性塩類喪失症候群が原因となるが，病態が経時的に変化することがあり注意を要する。

[診断基準]

確実例：I およびII のすべてを満たすもの。

表1 バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の原因

中枢神経系疾患	髄膜炎 脳炎 頭部外傷 くも膜下出血 脳梗塞・脳出血 脳腫瘍 ギラン・バレー症候群
肺疾患	肺腫瘍 肺炎 肺結核 肺アスペルギルス症 気管支喘息 陽圧呼吸
異所性バソプレシン産生腫瘍	肺小細胞癌 膵癌
薬剤	ビンクリスチン クロフィブレート カルバマゼピン アミトリプチン イミプラミン SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）

バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の治療の手引き

次のいずれか（組み合わせも含む）の治療法を選択する。

1. 原疾患の治療を行う。
2. 1日の総水分摂取量を体重1kg当り15~20mlに制限する。
3. 食塩を経口的に投与する [例：食塩9g/分3日（成人の場合）]。
4. 血清ナトリウム濃度が120 mEq/l以下で中枢神経系症状を伴うなど速やかな治療を必要とする場合は，3%食塩水を点滴にて投与する。また，フロセミドの静脈内注射も適宜併用する。重篤な中枢神経症状がある場合は3%食塩水の急速投与も考慮する [例：3%食塩水100ml/10分（成人の場合）]。

合)]. いずれの場合も、浸透圧性脱髄症候群の出現を防止するために血清ナトリウム濃度を頻回に測定し、血清ナトリウム濃度上昇を24時間で10 mEq/l以下、48時間では18 mEq/l以下とする。また、血清ナトリウム濃度が120 mEq/lに達するか、低ナトリウム血症に伴う神経症状（意識障害）が改善した時点で3%食塩水の投与は中止する。補正前の血清ナトリウム濃度が110 mEq/lを下回る低ナトリウム血症、あるいは低カリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害などの危険因子を伴う場合は、より緩やか（24時間で8 mEq/l未満）に血清ナトリウム濃度を補正する。

5. 血清ナトリウム濃度の上昇が、24時間で10 mEq/l、48時間で18 mEq/lを超えた場合は、3%食塩水の投与を速やかに中止する。また、5%ブドウ糖液の投与等によって血清ナトリウム濃度を再度低下させることを検討する。
6. 水分制限を施行しても改善を認めない場合には、入院下でバソプレシン V2 受容体拮抗薬トルバプタン（3.75 mg または 7.5 mg）を1日1回朝食後に経口投与する。特に血清ナトリウム濃度が125 mEq/l未満の場合や低カリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害など浸透圧性脱髄症候群の危険因子を伴う場合には、3.75 mgからの開始が望ましい。投与初日はトルバプタン投与前、4~6時間後、8~12時間後に、以降は投与1週間まで1日1回採血を行い、血清ナトリウム濃度の推移を観察する。トルバプタン開始後は水分制限を解除し、口渇にあわせた水分摂取を指示する。

6

先天性腎性尿崩症の診断と治療の手引き

先天性腎性尿崩症の診断の手引き

I. 症状（注1）

1. 口渇
2. 多飲
3. 多尿

II. 検査所見（注2）

1. 尿量は成人においては1日3,000 ml以上または40 ml/kg以上、小児においては2,000 ml/m²以上.
2. 尿浸透圧は300 mOsm/kg以下.
3. 血漿バソプレシン濃度は定常状態で1.0 pg/ml以上である.
4. 高ナトリウム血症を認める（注3）.
5. 水制限試験においても尿浸透圧は300 mOsm/kgを超えない（注4）.
6. バソプレシン負荷試験（注5）で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めない（完全型）.
部分型（軽症型）では軽度の尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認める.

III. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する.

中枢性尿崩症, 心因性多飲症, 乳幼児習慣性多飲多尿,
高カルシウム血症, 低カリウム血症, 間質性腎炎,
慢性腎盂腎炎, 薬剤（炭酸リチウムなど）による腎性尿崩症

IV. 遺伝学的検査

バソプレシン V2 受容体遺伝子またはアクアポリン 2 遺伝子の病的バリエーションの同定

[診断基準]

確実例：Iのすべてと、IIの1, 2, 3, 4, 6またはIIの1, 2, 3, 5, 6, およびIIIとIVを満たすもの.

ほぼ確実例：Iのすべてと、IIの1, 2, 3, 4, 6またはIIの1, 2, 3, 5, 6, およびIIIを満たすもの.

（注1）新生児期, 乳児期においては発熱, けいれん, 成長障害等が主症状の場合がある.

（注2）新生児期, 乳児期においては高ナトリウム血症が診断の契機となる場合がある.

（注3）この場合, 著明な脱水を引き起こす危険性があるため水制限試験は不要である. また, 成人で診断される場合は血清ナトリウム濃度が正常高値のこともある.

（注4）部分型（軽症型）では尿浸透圧が300 mOsm/kgを超えることもある.

(注5) バソプレシン負荷試験は原則として水制限試験後に行う。

先天性腎性尿崩症の治療の手引き

根治療法はなく、水分摂取や塩分制限による対症療法が主体となる。

参考：サイアザイド系利尿薬や、インドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症薬により尿量の減少が得られることがある。また、軽症例ではデスモプレシンにより尿量の減少が得られることがある。ただし、いずれも保険適用外である。

7

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断と治療の手引き

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断の手引き

ゴナドトロピン (LH, FSH) を産生する下垂体腫瘍 (腺腫) が該当する。また、下垂体腫瘍からは、LH や FSH 以外にこれらのホルモンを構成する α -サブユニットや β -サブユニットが産生されることがある。臨床的に非機能性の腫瘍として見つかることが多いが、本手引きでは機能性腫瘍を対象とする。性ホルモン分泌亢進の症候に加えてゴナドトロピン値の高値を示すことがある。

I. 主症候

1. 小児：性ホルモン分泌亢進症候，思春期早発症のうち1項目以上
2. 成人男性：女性化乳房，精巣腫大，性腺機能異常のうち1項目以上
3. 閉経期前の成人女性：月経異常，不妊，乳汁分泌，卵巢過剰刺激症候群（閉経後には症状は顕性化しない）のうち1項目以上

II. 検査所見

1. 画像診断で下垂体に腫瘍性病変を認める。
2. ゴナドトロピン (LH または FSH) 分泌過剰を認める (注1)。

III. 病理所見

腫瘍性病変において，免疫組織化学的にゴナドトロピン陽性所見を認める (注2)。

IV. 参考所見

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍では，血中 FSH は高値，血中 LH は低値～正常値を示すことが多い。

V. 鑑別診断

下記の疾患を除外する。

- 原発性性腺機能低下に基づく反応性ゴナドトロピン分泌過剰
- 多嚢胞性卵巢症候群
- 薬剤による卵巢刺激症候群

[診断基準]

確実例：I のいずれかと II のすべてと III と V を満たすもの。

ほぼ確実例：I のいずれかと II のすべてと V を満たすもの。

(注1) 施設基準値の基準範囲を上回る場合を分泌過剰とする。

(注2) 転写因子 SF1, GATA3, FSH もしくは LH の β -サブユニット, または α -サブユニット陽性所見も参考とする.

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の治療の手引き

1. 手術療法

治療の第一選択は, 経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術である. 症候性, または増大傾向を示す場合に推奨される. 外科的切除が可能な部位に残存あるいは再発を認める場合には再手術を考慮する.

2. 薬物療法

現在, 保険適用のある薬物療法はない. カベルゴリンやソマトスタチンアナログが有効であった症例の報告がある.

3. 放射線療法

外科的切除が困難な部位に腫瘍が残存あるいは再発の場合で, 腫瘍の増大傾向を認め, 再手術が難しい場合に行う. 放射線については定位的放射線治療 (ガンマナイフ, サイバーナイフなど) を第一選択とする.

8

中枢性思春期早発症の診断と治療の手引き

中枢性思春期早発症の診断の手引き

I. 主症候

1. 男児の主症候

- 1) 9歳未満で精巣，陰茎，陰囊の明らかな発育が起こる。
- 2) 10歳未満で陰毛発生をみる。
- 3) 11歳未満で腋毛，ひげの発生や声変わりをみる。

2. 女児の主症候

- 1) 7歳6ヶ月未満で乳房発育が起こる。
- 2) 8歳未満で陰毛発生，または小陰唇色素沈着等の外陰部成熟，あるいは腋毛発生が起こる。
- 3) 10歳6ヶ月未満で初経をみる。

II. 副症候 発育途上で次の所見をみる（注1）。

1. 身長促進現象：身長が標準身長の2.0SD以上。または年間成長速度が標準値の1.5SD以上。
2. 骨成熟促進現象：骨年齢-暦年齢 ≥ 2 歳6ヶ月を満たす場合
または暦年齢5歳未満は骨年齢/暦年齢 ≥ 1.6 を満たす場合
3. 骨年齢/身長年齢 ≥ 1.5 を満たす場合

III. 検査所見

下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進と性ステロイドホルモン分泌亢進の両者が明らかに認められる（注2）。

IV. 除外規定（注3）

副腎性アンドロゲン過剰分泌状態（未治療の先天性副腎皮質過形成（注4），副腎腫瘍など），性ステロイドホルモン分泌性の性腺腫瘍，McCune-Albright 症候群，テストトキシコーシス，hCG 産生腫瘍，性ステロイドホルモン（蛋白同化ステロイドを含む）や性腺刺激ホルモン（LHRH，hCG，hMG，rFSHを含む）の長期投与中〔注射，内服，外用（注5）〕，性ステロイドホルモン含有量の多い食品の大量長期摂取中を否定する。

V. 参考所見

中枢性思春期早発症をきたす，特定の責任遺伝子の病的バリエント（*GPR54*，*KISS-1*，*MKRN3*，*DLK1*）が報告されている。

[診断基準]

確実例：

1. I の 2 項目以上とⅢ, IV を満たすもの.
2. I の 1 項目およびⅡ の 1 項目以上とⅢ, IV を満たすもの.

疑い例：

I の年齢基準を 1 歳高くした条件で, その確実例の基準に該当するもの. なお疑い例のうちで, 主症状発現以前の身長が標準身長の -1SD 以下のものは, 治療上は確実例と同等に扱うことができる.

[病型分類]

中枢性思春期早発症が診断されたら, 脳の器質的疾患の有無を画像診断などで検査し, 器質性, 遺伝子異常に起因する, 特発性の病型分類をする.

(注 1) 発症初期には, 必ずしもこのような所見を認めるとは限らない.

(注 2) 測定キットにより基準値が変わることに留意して, 各施設における思春期の正常値を基準として判定する. なお, 基準値のない施設においては下記の別表 1 に示す血清ゴナドトロピン基準値を参考にする.

(注 3) 除外規定に示すような状態や疾患が現在は存在しないが, 過去に存在した場合には中枢性思春期早発症をきたしやすいので注意する.

(注 4) 先天性副腎皮質過形成の未治療例でも, 年齢によっては中枢性思春期早発症をすでに併発している場合もある.

(注 5) 湿疹用軟膏や養毛剤等の化粧品にも性ステロイドホルモン含有のものがあるので注意する.

(別表 1)

男児

	前思春期		思春期	
	10 歳未満	10 歳以上	Tanner 2-3	Tanner 4-5
LH 基礎値 (mIU/ml)	0.02-0.15	0.04-0.25	0.44-1.63	1.61-3.53
LH 頂値 (mIU/ml)	1.70-3.77	2.03-11.8	10.9-20.6	21.7-39.5
FSH 基礎値 (mIU/ml)	0.38-1.11	0.95-3.57	1.73-4.27	4.21-8.22
FSH 頂値 (mIU/ml)	4.38-9.48	5.69-16.6	4.68-10.8	11.2-17.3
基礎値 LH/FSH	0.03-0.24	0.03-0.08	0.16-0.63	0.24-0.70
頂値 LH/FSH	0.28-0.55	0.26-0.99	1.4-3.4	1.3-3.3

女児

	前思春期		思春期
	10 歳未満	10 歳以上	Tanner 2-3
LH 基礎値 (mIU/ml)	0.01-0.09	0.02-0.11	0.05-2.44
LH 頂値 (mIU/ml)	1.93-4.73	2.14-7.82	5.70-18.5
FSH 基礎値 (mIU/ml)	0.54-2.47	1.16-3.65	1.49-5.95
FSH 頂値 (mIU/ml)	10.7-38.1	13.2-21.1	6.98-14.3
基礎値 LH/FSH	0.01-0.08	0.02-0.03	0.03-0.42
頂値 LH/FSH	0.09-0.25	0.15-0.41	0.74-1.4

中枢性思春期早発症の治療の手引き

I. 治療の目的

本症の内科的治療目的としては、二次性徴を消退させて心理社会的問題の改善をはかるとともに、成人身長を正常化することにある。

II. 治療の実際

治療はLHRHアナログにて行う。小児内分泌専門医が行う、もしくは同専門医と連携して行われることが望ましい。

1. 治療対象

診断基準に合致した者のうち、治療目的にかなう症例が治療の対象となる。予測身長予後が良好で、心理社会的問題も無い場合は、治療介入の必要は無い。女兒の特発性思春期早発症では乳房腫大の開始が6歳以降、かつその後の進行が緩徐である場合には、LH-RHアナログ治療により成人身長は改善しないことが多い。

視床下部過誤腫は、重症笑い発作に対する外科的アプローチ、腫瘍増大による障害を有する場合以外は、脳外科的治療は必要ない。

2. LHRHアナログの投与量・投与方法

LHRHアナログの中枢性思春期早発症の治療薬としては、リュープロレリン酢酸塩を徐放剤としたもの（リュープリン®など）がある。ブセレリン酢酸塩（スプレキュア®）の点鼻液も存在するが、点鼻の効果が不安定になりやすいため近年はあまり使用されていない。

リュープリン®の投与量は、原則として4週に1回30 µg/kg皮下注射で開始し、臨床効果（臨床症状やゴナドトロピン、性ホルモン値）をみながら必要に応じて増量する。最大で1回180 µg/kgまで増量できる。

リュープリン®は、初回投与直後は、ゴナドトロピン分泌促進作用を示すが、その後は分泌を抑制する。

3. LHRHアナログ治療の有害事象

初回投与後にLHRHアナログの初期の刺激作用により、月経様の出血が起こる可能性があることを、患児および保護者に説明しておくことが必要である。その他、注射部位の発疹、硬結がみられることがある。また、治療中の肥満度（BMI）増大も報告されている。

4. 治療の中止時期と中止後の性腺機能

いつ治療を中止するかについては、まだ統一的な見解が得られていない。治療中止時から成人身長に至るまでに、身長SDスコアは低下することが多く、また、一般に女子で骨年齢が13歳、男子で15歳に達していたらその後の身長の伸びは期待できない。これらを念頭に、予測成人身長、骨塩量の獲得、二次性徴が進行しないことの心理社会的影響を考慮しながら、個々の症例で、患者とよく相談しながら治療中止時期を決めることが必要である。

LHRHアナログ製剤による治療終了後の性腺機能回復はおおむね良好で、女兒の場合治療前に性器

出血のあった症例では3~6ヶ月以内, 性器出血のなかった例では2年以内にほぼ全例で月経が発来し, LHサージも確認される.

5. その他

脳腫瘍の放射線照射による思春期早発症の場合, 一過性に思春期早発症をきたすが, 長期的にはゴナドトロピン分泌不全症をきたすことが少なくないので, 治療開始時には家族に十分説明しておく.

9

下垂体 TSH 産生腫瘍の診断と治療の手引き

下垂体 TSH 産生腫瘍の診断の手引き

I. 主症候

1. 甲状腺中毒症状（動悸，頻脈，発汗増加，体重減少）を認める（注 1）.
2. びまん性甲状腺腫大を認める.
3. 下垂体腫瘍（腺腫）による症状（頭痛・視野障害）を認める.

II. 検査所見

1. 血中甲状腺ホルモン（遊離 T4）が高値にもかかわらず血中 TSH は正常値～軽度高値を示す (Syndrome of Inappropriate Secretion of TSH; SITSH)（注 2）.
2. 画像診断で下垂体腫瘍を認める.
3. 摘出した下垂体腫瘍組織の免疫組織学的検索により TSH β ないしは TSH 染色性を認める.

III. 参考所見

1. TRH 試験により血中 TSH は無～低反応を示す（頂値の TSH は前値の 2 倍以下となる）例が多い（注 3）.
2. 他の下垂体ホルモン（GH とプロラクチン）の分泌過剰を伴い，それぞれの過剰ホルモンによる症候を示すことがある.
3. 腫瘍圧排による他の下垂体ホルモンの分泌低下症候を呈することがある.
4. 稀であるが異所性 TSH 産生腫瘍がある.
5. 見かけ上の SITSH として，家族性異常アルブミン性高サイロキシン血症，抗 T4 抗体や抗 T3 抗体による甲状腺ホルモンの高値，抗マウス IgG 抗体などの異種抗体による甲状腺ホルモンや TSH の高値があり，注意が必要である．また，ヨウ素を多く含有する抗不整脈薬のアミオダロンは，内服により SITSH を呈することがある.
6. 術中所見は線維性でやや硬い腫瘍であることが多い.
7. TSH β ・TSH の染色性が不明瞭な場合は，転写因子 PIT1 および GATA2 の染色が参考となる.

IV. 鑑別診断

甲状腺ホルモン不応症（注 4）

[診断基準]

確実例：I のいずれかと II のすべてを満たすもの.

ほぼ確実例：I のいずれかと II の 1, 2 を満たすもの.

- (注1) 中毒症状はごく軽微なものから中等症が多い。
- (注2) 測定キットによる TSH 値の差異を補正するため、2020 年から TSH ハーモナイゼーション(標準化)が行われている場合がある。この TSH ハーモナイゼーションによる日本人成人(20~60 歳)の血清 TSH 値の基準範囲は 0.61~4.23 mIU/l である。
- (注3) 少数例では反応を認める。
- (注4) 甲状腺ホルモン受容体 β の遺伝子診断が役立つが、甲状腺ホルモン不応症であっても既知の変異を認めない場合もある。また、甲状腺ホルモン不応症に非機能性下垂体腫瘍を偶発的に合併することもあり、TSH 産生腫瘍と甲状腺ホルモン不応症の鑑別は容易ではないことがある。

下垂体 TSH 産生腫瘍の治療の手引き

(1) 外科治療

最近ではミクロアデノーマで発見されることも多い。手術単独による内分泌寛解は先端巨大症(GH 産生腫瘍)と同様に約 60~80%で得られ、最大の寛解阻害因子は腫瘍の海綿静脈洞への浸潤である。

周術期に甲状腺クリーゼを発症した症例も報告されており、術前の甲状腺機能のコントロールが必要である。

術後寛解の判定には、甲状腺ホルモンの正常化、術後一過性の TSH の基準値下限以下への低下と MRI での腫瘍の消失が一般に用いられている。しかし術前ソマトスタチンアナログ治療の影響などもあり、明確な寛解基準は報告されていない。

(2) 薬物治療

第一世代のソマトスタチンアナログ製剤が有効であるが、わが国ではランレオチドのみが術前治療も含めて保険適用となっており薬物治療の第一選択肢である。約 80%の症例で甲状腺ホルモンの正常値化が、約 50%の症例で腫瘍の縮小が得られる。今後は長期的なエビデンスが必要である。

プロラクチン同時産生腫瘍ではカベルゴリンなどのドパミン作動薬の有効例が報告されている。

(3) 放射線治療

一般に外科治療・薬物治療に抵抗性の腫瘍に用いる。比較的小型の腫瘍には定位放射線治療が選択されることが多い。

10

成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引き

成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き

I. 主症候

1. 成長障害があること

通常は、身体のみならず、骨格もとれていて、身長は標準身長（注1）の $-2.0SD$ 以下、あるいは身長が基準範囲であっても、成長速度が2年以上にわたって標準値（注2）の $-1.5SD$ 以下であること。但し、頭蓋内器質性疾患（注3）や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合は、成長速度の観察期間は2年未満でもよい（注4）。

2. 乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合

3. 頭蓋内器質性疾患（注3）や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合

II. 検査所見

成長ホルモン（GH）分泌刺激試験（注5）として、インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、グルカゴン負荷、またはGHRP-2 負荷試験を行い、下記の値が得られること（注6、注7、注8）：インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、またはグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前および負荷後120分間（グルカゴン負荷では180分間）にわたり、30分毎に測定した血清（血漿）中GH濃度の頂値が 6 ng/ml 以下であること。GHRP-2 負荷試験で、負荷前および負荷後60分にわたり、15分毎に測定した血清（血漿）GH頂値が 16 ng/ml 以下であること。

III. 参考所見

1. 血中IGF-1値が性別年齢標準値に比べ低値である。

2. 骨年齢（注9）が暦年齢の80%以下である。

3. 24時間あるいは夜間入眠後3~4時間にわたって20分毎に測定した血清（血漿）GH濃度の平均値が正常値に比べ低値である。

4. 明らかな周産期障害がある。

[診断基準]

確実例：

1. 主症候がIの1を満たし、かつIIの2種類以上の分泌刺激試験において、検査所見を満たすもの。

2. 主症候がIの2あるいは、Iの1と3を満たし、IIの1種類の分泌刺激試験において検査所見を満たすもの。

疑い例：

1. 主症候がIの1または2を満たし、かつIIIの参考所見の4項目のうち3項目以上を満たすもの。

2. 主症候がⅠの1を満たし、Ⅱの1種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、かつⅢの参考所見のうち2項目を満たすもの。
3. 主症候がⅠの1と3を満たし、かつⅢの参考所見のうち2項目以上を満たすもの。

[病型分類]

成長ホルモン分泌不全性低身長症は、分泌不全の程度により次のように分類する。

重症成長ホルモン分泌不全性低身長症

1. 主症候がⅠの1を満たし、かつⅡの2種以上の分泌刺激試験におけるGH頂値がすべて3 ng/ml以下（GHRP-2負荷試験では10 ng/ml以下）のもの。
2. 主症候がⅠの2または、Ⅰの1と3を満たし、かつⅡの1種類の分泌刺激試験におけるGH頂値が3 ng/ml以下（GHRP-2負荷試験では10 ng/ml以下）のもの。

中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症

「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除く成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、全てのGH頂値が6 ng/ml以下（GHRP-2負荷試験では16 ng/ml以下）のもの。

軽症成長ホルモン分泌不全性低身長症（注10）

成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」と「中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除いたもの。

注意点

- (注1) 横断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別平均身長と標準偏差値を用いること。
- (注2) 縦断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別標準成長速度と標準偏差値を用いること。ただし、男児11歳以上、女児9歳以上では暦年齢を骨年齢に置き換えて判読すること。
- (注3) 頭蓋部の照射治療歴、頭蓋内の器質的障害、あるいは画像検査の異常所見（下垂体低形成、視認できない下垂体茎、偽後葉）が認められ、それらにより視床下部-下垂体機能障害が生じたと判断（診断）された場合。
- (注4) 6ヶ月～1年間の成長速度が標準値（注2）の-1.5SD以下で経過していることを目安とする。
- (注5) 正常者でも偽性低反応を示すことがあるので、確定診断のためには通常2種以上の分泌刺激試験を必要とする。但し、乳幼児で頻回の症候性低血糖発作のため、早急に成長ホルモン治療が必要と判断される場合等では、この限りでない。
- (注6) 次のような状態においては、GH分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので注意を必要とする。
 1. 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
 2. 中枢性尿崩症：DDAVPによる治療中に検査する。
 3. 性腺機能低下症
 4. GH分泌に影響を与える薬物（副腎皮質ホルモンなど）投与中：可能な限り投薬中止して検査する（ただし補充療法は除く）。

5. 慢性的精神抑圧状態（愛情遮断症候群など）

6. 肥満

（注7）二次性徴開始前の一定期間，成長速度が低下し，成長ホルモン分泌刺激試験に対する反応性が一過性に低下することがある。

（注8）現在のGH測定キットはリコンビナントGHに準拠した標準品を用いている。キットによりGH値が異なるため，公益財団法人成長科学協会のキット毎の補正式で補正したGH値で判定する。

（注9）Tanner-Whitehouse-2（TW2）法に基づいた日本人標準骨年齢を用いることが望ましいが，Greulich & Pyle法，TW2原法またはCASMAS（Computer Aided Skeletal Maturity Assessment System）法，BoneXpertでもよい。

（注10）諸外国では，非GH分泌不全性低身長症として扱う場合もある。

（附1）診断名は，1993年改訂前は下垂体性小人症。ICD-10では，下垂体性低身長または成長ホルモン欠損症となっている。

（附2）遺伝性GH単独欠損症（IGHD type IA, IB, II, IIIなど：*GHI*, *GHRHR*, *BTK*欠失やバリエーションによる）や，遺伝性複合型下垂体機能低下症（*PIT1*（*POU1F1*）, *PROP1*, *LHX3*, *LHX4*, *HESX1*異常症など）では，早期からの著明な低身長（ $-3SD$ 以下），GHRH負荷試験を含むGH分泌刺激試験で，GH値の著明な低反応，血中IGF-1, IGFBP-3値の著明な低値などを示すことが多い。遺伝子診断により確定診断される。

（附3）新生児・乳児期早期には，分泌刺激試験の頂値が6 ng/ml（GHRP-2負荷試験では16 ng/ml）を超えていても，成長ホルモン分泌不全を否定できない。

（附4）成長ホルモン分泌不全性低身長症のうちで，とくに主症候が3を満たす重症例を中心にして，その後に成人成長ホルモン分泌不全症と診断される場合があるので，思春期以降の適切な時期に成長ホルモン分泌能及び臨床所見を再評価することが望ましい。

（附5）頭蓋内器質性疾患治療後などには，GH分泌不全が生じているにもかかわらず，成長が保たれる現象“growth without GH”を認めることがある。成長率は保たれるが，GHの代謝に対する作用が不足するため，脂質異常などを呈するとともに，高度になると脂肪肝が進行，NASH，肝硬変をきたすことがある。

（附6）国際コンセンサスガイドラインでは，両親の身長から計算するTarget height〔男児では $1/2 \times$ （両親の身長（cm）の合計+13），女児では $1/2 \times$ （両親の身長（cm）の合計-13）〕を基準に，現在の身長SDスコアが，そのTarget height SDよりも明らかに低値である場合には，成長ホルモン分泌不全を疑い，精査の対象とすることが推奨されている（Collett-Solberg PF, et al. Horm Res Paediatr 2019; 92: 1-14.）。

成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）の治療の手引き

I. 成長ホルモン（GH）治療方針

身長増加を促進させ，成人身長を正常化すること，代謝を改善することが目標である。GHだけでなく，他の欠乏しているホルモンの補充療法も必要である。低身長や思春期遅発に伴う心理的ケアも重要である。治療早期に標準身長に達するような治療ができればよいが，実際は難しい症例も存在する。

II. 治療開始年齢

GH 治療は、重症例で成長速度の低下が明らかな例、GH 分泌不全により低血糖を起こしていると考えられる例では早期治療（特に低血糖がある場合には必要に応じて乳児期からでも開始）が推奨される。ただし、注射治療であるため、治療を受ける患児の協力も必要となる。

III. 投与量、投与方法、投与ルート

通常、1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 6-7 回に分けて、皮下に注射する。自己注射が認められているので、患者または親に皮下注射の手技を教え、自宅で自己注射を行う。治療経過中は、患者の体重に合わせて必要量を随時調整していく。

長時間作用型成長ホルモン製剤は、週 1 回の皮下注射で、在宅自己注射が認められている。製剤毎に投与量が異なるので、添付文書を参考にする。

IV. 注射の実際

GH 製剤は家庭で冷蔵庫（4~6°C）に保存する。溶解後も冷蔵庫に保存しておけば、効力は長期間安定であるが、1ヶ月以内に使うのがよい。成長ホルモン製剤は凍結溶解を繰り返すと、その効力は減弱することが知られている。冷蔵する薬に関しては、注射する約 30 分前に冷蔵庫から取出して室温にしてから注射するのが望ましい。保存方法は、製剤により異なるので、添付文書を参照する。

皮下注射をする部位としては、臀部・大腿部・上腕外側部・前腹部が可能であり、いずれかを指示する。同じ場所に注射を続けると、脂肪萎縮や脂肪肥大が起こることがある。注射部位は毎日変えるように指導する。

注射をする時間は、毎日確実に注射できる時間とする。一般的には、就寝前に行うことが多い。長時間作用型の場合、時間指定はしない。

風邪などで、熱がある時には本人の負担を考慮し、注射を休ませてもよい。また、2~3日の旅行（修学旅行など）などの時も、厳格に注射を指示するよりも休ませた方が、精神的にもよく、治療を短時間中断することで成人身長に及ぼす影響はほとんどないと考えられる。ただし、重症例は代謝維持の観点から継続が望ましい。

V. 有害事象

我が国で報告されている有害事象の多くは、軽度の肝機能障害や顕微鏡的微小血尿などの検査異常で、ほとんどの場合は治療を中断する必要がない。注意すべき有害事象は、側弯症、大腿骨頭すべり症、良性頭蓋内圧亢進症である。また治療経過中に、ペルテス病、大腿骨頭すべり症、扁桃肥大などが発症したという報告がある。インスリン抵抗性が誘発されることもあるが、臨床的に問題になることは少ない。

VI. 治療経過

有害事象の早期発見のために、3~6ヶ月毎に血液検査、一般生化学検査、尿検査、甲状腺機能検査を行う。診察時には、身長、体重、二次性徴の有無を必ず調べる。骨年齢を、前思春期には1年に1回、思春期には半年に1回測定する。

VII. GHD における他のホルモンの補充療法

他の下垂体ホルモンの分泌不全がある場合には、これを補充する。副腎皮質ホルモンの分泌不全がある場合は、その補充を最優先とする。また、GH 治療経過中に甲状腺機能が低下することがあるので、その場合は甲状腺ホルモン補充療法を行う。

11

成長ホルモン分泌不全症の小児期から成人期への移行・トランジションの診断と治療の手引き

1. 「成長ホルモン分泌不全症治療におけるトランジション」とは、小児期の成長促進を主たる目的とした治療から、成人期の代謝および QOL 改善、合併症予防を主たる目的とした治療へと移行する期間を指し、思春期年齢がこれにあたる。
2. 成長ホルモン分泌不全症においては、小児期からトランジション期を経て成人期にシームレスに治療を継続することが重要である。
3. 小児期の成長が完了（成長率 ≤ 1 cm/年、ないし、骨端線閉鎖を認めた時点）あるいは完了に近くなった時点で、すべての症例においてなるべく早期に成長ホルモン治療の継続が必要かどうかの再評価を行う。
(小児成長ホルモン分泌不全症の中で、いわゆる特発性のものの多くにおいてトランジション期には成長ホルモン分泌不全の回復を認めることがある。)
4. 再評価は成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準に基づく。
5. トランジション期の評価に際して、1ヶ月以上、GH 治療中止期間をもうける。その際測定した血中 IGF-1 値が、年齢及び性を考慮した基準値の $-2SD$ 以下の場合、重症成人成長ホルモン分泌不全症の可能性がある。
ただし重症成人成長ホルモン分泌不全症において、血中 IGF-1 値が正常範囲内の症例もありうることを念頭に置き、原因疾患などを総合的に考慮して GH 分泌刺激試験の必要性について検討する。

12

成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き

疾患概念

成人期の成長ホルモン（GH）の分泌不全によって引き起こされる疾患である。

易疲労感，スタミナ低下，集中力低下，気力低下，うつ状態，性欲低下などの自覚症状および生活の質（QOL）の低下をきたし，皮膚の乾燥と菲薄化，体毛の柔軟化，ウェスト/ヒップ比の増加などの身体所見を認める．検査所見として体脂肪（内臓脂肪）の増加，除脂肪体重の減少，筋肉量減少，骨塩量減少，脂質代謝異常，耐糖能異常，脂肪肝（注1）を認める．主に心血管合併症の増加に伴い死亡率が上昇する．

原因として頭蓋内器質性疾患，手術および放射線治療歴，頭部外傷歴やくも膜下出血の既往，周産期異常（骨盤位分娩，出生時仮死など），遺伝子異常，小児がん経験者，特発性などがある．

GH 補充療法によって自覚症状および QOL の改善，体組成異常・脂質代謝異常の改善，骨塩量増加および骨折リスクの低下，脂肪肝の改善を認める．後ろ向きの観察研究では生命予後の改善が示唆されている．

成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き（附 1-3）

I. 主症候および既往歴

1. 小児期発症では成長障害を伴う（注2）．
2. 頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴，治療歴（注3）または周産期異常の既往がある．

II. 内分泌検査所見

1. GH 分泌刺激試験として，インスリン負荷，アルギニン負荷，グルカゴン負荷，または GHRP-2 負荷を行い（注4），下記の値が得られること（注5，注6）：
 - 1) インスリン負荷，アルギニン負荷，またはグルカゴン負荷において，負荷前および負荷後 120 分間（グルカゴン負荷では 180 分間）にわたり，30 分ごとに測定した血清 GH の頂値が 3 ng/ml 以下である（注5，注6）．
 - 2) GHRP-2 負荷において，負荷前および負荷後 60 分にわたり，15 分毎に測定した血清 GH 頂値が 9 ng/ml 以下である（注5，注6，注7）．
2. GH を含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある（注8）．

III. 参考所見

血清（血漿）IGF-1 値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である（注9）．

[診断基準]

成人成長ホルモン分泌不全症：

1. I の 1 または 2 を満たし、かつ II の 1 で 2 種類以上の GH 分泌刺激試験において基準を満たすもの。
2. I の 2 および II の 2 を満たし、かつ II の 1 で 1 種類の GH 分泌刺激試験において基準を満たすもの。

[病型分類]

重症成人成長ホルモン分泌不全症（GH 補充療法の保険適用）：

成人成長ホルモン分泌不全症のうち、下記を満たすもの。

1. I の 1 または 2 を満たし、かつ II の 1 で 2 種類以上の GH 分泌刺激試験における血清 GH の頂値が 1.8 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷では 9 ng/ml 以下）のもの。
2. I の 2 および II の 2 を満たし、かつ II の 1 で 1 種類の GH 分泌刺激試験における血清 GH の頂値が 1.8 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷では 9 ng/ml 以下）のもの。

重症以外の成人成長ホルモン分泌不全症（GH 補充療法の保険適用対象外）：

成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準に適合するもので、重症成人成長ホルモン分泌不全症以外のもの。

注意点

- (注 1) 単純性脂肪肝だけではなく、非アルコール性脂肪肝炎、肝硬変の合併にも注意が必要である。
- (注 2) 適切な GH 補充療法後や頭蓋咽頭腫の一部（growth without GH と呼ばれる）では成長障害を認めないことがある。また、性腺機能低下症の存在、それに対する治療の影響も考慮する。
- (注 3) 頭蓋内の腫瘍 [下垂体腫瘍（腺腫）、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫、髄膜腫など]、炎症（多発血管炎肉芽腫など）、自己免疫（リンパ球性下垂体炎、抗 PIT1 下垂体炎（抗 PIT1 抗体症候群）など）、肉芽腫（サルコイドーシスなど）、感染（下垂体膿瘍、結核など）、嚢胞（ラトケ嚢胞、くも膜下嚢胞など）、血管障害（シーハン症候群など）などの器質性疾患、頭部外傷歴やくも膜下出血の既往、手術および放射線治療歴、小児がん経験者（視床下部下垂体系に影響のある病態や治療を受けた者）あるいは画像検査において視床下部下垂体系の異常所見が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合には積極的に疑い GH 分泌刺激試験を行う。原因疾患によって画像検査では軽微な所見の場合がある。
- (注 4) 重症成人 GH 分泌不全症が疑われる場合は、インスリン負荷試験または GHRP-2 負荷試験をまず試みる。インスリン負荷試験は虚血性心疾患や痙攣発作を持つ患者では禁忌である。追加検査としてアルギニン負荷あるいはグルカゴン負荷試験を行う。クロニジン負荷、L-DOPA 負荷は偽性低反応を示すことがあり、GHRH 負荷試験は視床下部障害や放射線療法後に偽性反応を示すことがあるため診断基準には含まれていない。
- (注 5) 現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準品を用いている。キットにより GH 値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正した GH 値で判定する。
- (注 6) 次のような状態においては、GH 分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので注意を必要とする。
1. 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。

2. 中枢性尿崩症：DDAVP による治療中に検査する。
3. GH 分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中：可能な限り投薬中止して検査する。
薬理量のグルココルチコイド、 α -遮断薬、 β -刺激薬、抗ドパミン作動薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗コリン作動薬、抗セロトニン作動薬、抗エストロゲン薬
4. 高齢者、肥満者（アルギニン負荷、グルカゴン負荷試験の場合）、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者。特に高度肥満者では重症成人成長ホルモン分泌不全症の基準を満たす場合があるが、原因となりうる器質的疾患が明らかではない場合には治療の対象にはならない。

(注7) 重症型以外の成人 GH 分泌不全症を診断できる GHRP-2 負荷試験の血清（血漿）GH 基準値はまだ定まっていない。

(注8) 器質性疾患による複数の下垂体前葉ホルモン分泌障害を認める場合には、下垂体炎など自己免疫機序によるものを除いて、ほとんどの場合 GH 分泌が障害されている。

(注9) 栄養障害、肝障害、コントロール不良な糖尿病、甲状腺機能低下症など他の原因による血中濃度の低下がありうる。IGF-1 値が正常範囲であっても本症を否定できない点に注意が必要である。

(附1) 本手引きは原則として18歳以上で用いるが、18歳未満であってもトランジション期には本疾患の病態はすでに始まっているため、適切な時期に評価および治療の継続を検討する。

(附2) 小児期に GH 分泌不全性低身長症と診断されて GH 投与による治療歴が有るものでも、成人において GH 分泌刺激試験に正常な反応を示すことがあるので再度検査が必要である。

(附3) 再検査によって重症成人 GH 分泌不全症が診断された小児期発症成人 GH 分泌不全症においては、トランジション期にシームレスな GH 補充を継続することが重要である。

成人成長ホルモン分泌不全症の治療の手引き

I. 治療の基本

GH だけでなく、他の欠乏しているホルモンの補充療法も必要である。

治療の目的は、GH 分泌不全に起因すると考えられる易疲労感、スタミナ低下、集中力低下などの自覚症状を含めて生活の質（QOL）を改善し、体脂肪量の増加、除脂肪体重の減少などの体組成異常、NAFLD/NASH、骨粗鬆症および血中脂質高値などの代謝障害を是正することである。

GH 治療の適応に関して、成人 GH 分泌不全症と診断された患者のうち重症成人 GH 分泌不全症の診断基準を満たした患者のみが保険適用となる。その他の成人 GH 分泌不全症患者に対する GH 治療の適応については今後の検討課題である。

また小児期発症 GH 分泌不全症のうち一部が成人 GH 分泌不全症に移行するが、トランジション期に適切に診断し GH 治療を継続することが重要である。

GH 治療においては、悪性腫瘍のある患者や妊婦または妊娠している可能性のある女性は禁忌、糖尿病合併例（注1）は慎重投与である。

II. GH 治療の実際

連日投与型 GH の場合、毎日就寝前に GH を皮下注射する。GH 投与は少量（3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）から開始し、臨床症状、血中 IGF-1 値をみながら4週間単位で増量し、副作用がみられず、かつ血中 IGF-1

値が年齢・性別基準範囲内に保たれるように適宜増減する。GH 投与上限量は 1 mg/日である。GH に対する反応性には個人差が大きいことから、kg 体重当たりで調整するより個体当たりで調整する方がよいとする意見もあり、男性・閉経後女性 0.1–0.3 mg/日、閉経前女性 0.2–0.4 mg/日（経口エストロゲン製剤服用含む）、高齢者 0.1 mg/日の少量から開始すると副作用が出にくい。

長時間作用型 GH 製剤ではやはり少量から投与開始し血中 IGF-1 値を見ながら用量を調節するが、通常は 1.5 mg/週、60 歳以上では 1.0 mg/週、経口エストロゲン製剤服用中女性では 2.0 mg/週から開始し、1 回あたり 0.5–1.0 mg の増量を検討する。IGF-1 値は注射後 2 日後に頂値、3–4 日後に平均値をとるので、採血のタイミングを考慮する。

有害事象として GH の体液貯留作用に関連する手足の浮腫、手根管症候群、関節痛、筋肉痛などが治療開始時にみられるが、その多くは減量あるいは治療継続中に消失する。

治療経過中、定期的に血中 IGF-1 値を測定し、年齢・性別基準範囲内であることを確認する（注 2）。治療効果として、体組成の改善、内臓脂肪の減少、代謝障害の是正、肝機能の改善、骨密度の増加、QOL の改善（AHQ などの QOL 調査票を活用する）など GH 治療の臨床効果を定期的に評価する。

GH 分泌不全症の原因が間脳下垂体の腫瘍性病変の場合、GH 治療開始前に MRI で（残存・再発）腫瘍の有無を評価する。残存・再発腫瘍を認める場合には治療開始 6 ヶ月前後での再評価が望ましい（注 3）。

Ⅲ. 他のホルモンとの相互作用

GH 補充療法を開始した際に他のホルモンとの相互作用があるので注意が必要である。

1. 甲状腺ホルモン

GH 投与により中枢性甲状腺機能低下症が顕在化し、T4 補充量の増加をきたすことがある。

2. 副腎皮質ホルモン

副腎皮質ホルモン投与量が増加することがある。

3. エストロゲン

経口エストロゲン製剤では肝での IGF-1 産生を抑制するので貼付型エストロゲン製剤に比べて同一効果を得るのに高用量の GH が必要である。

4. テストステロン

テストステロンが GH/IGF-1 の作用を増強し、特に治療初期に体液貯留作用を増強することがある。

（注 1）糖尿病合併例では治療前に糖尿病性網膜症の評価を行い、活動性がある場合には適切な治療後に開始し、治療中もモニターする。

（注 2）血中 IGF-1 の測定は GH 投与開始後 24 週目までは 4 週間に 1 回、それ以降は 12 週から 24 週間に 1 回を目安とする。長時間作用型 GH 製剤の場合には注射 3–4 日後に採血して評価する。

（注 3）GH 補充療法が既存の間脳下垂体腫瘍の再発・増大を招くリスクの増加をきたすかどうかについて、これまでの多くの後ろ向き試験においては否定的であるが、前向き試験での証明が困難であることから十分な結論は得られていない。予想される腫瘍再発・増大のリスクとその深刻

さを勘案するとともに、万一再発・増大した場合に患者及び家族の理解を得る必要があること、GH 補充療法は薬理的治療ではなくあくまで生理的補充であることから GH 補充療法を行わない場合のデメリットも考慮して治療の是非を判断し、十分なインフォームドコンセントのもとに進める必要がある。一般には腫瘍の摘出度（寛解度）、腫瘍の組織型や増殖能とともに GH 補充療法の必要性を勘案し、再発・残存腫瘍の有無を一定期間 MRI 等で評価した後、補充を開始するケースが多い。なお GH 治療開始前に MRI で（残存・再発）腫瘍の有無を評価し、残存・再発腫瘍を認める場合には治療開始 6 ヶ月前後での再評価が望ましい。

13

ACTH 分泌低下症の診断と治療の手引き

ACTH 分泌低下症の診断の手引き

I. 主症候

1. 易疲労感, 脱力感
2. 食欲不振, 体重減少
3. 消化器症状 (悪心, 嘔吐, 便秘, 下痢, 腹痛)
4. 血圧低下
5. 精神障害 (無気力, 嗜眠, 不安, 性格変化)
6. 発熱
7. 低血糖症状
8. 関節痛

II. 検査所見

1. 血中コルチゾールの正常低値～低値 (注1)
2. 尿中遊離コルチゾール排泄量の正常低値～低値 (注2)
3. 血中 ACTH は高値ではない (注3).
4. ACTH 分泌刺激試験 [CRH 試験 (100 µg 静注) (注4), インスリン低血糖試験 (注5) に対して, 血中 ACTH およびコルチゾールは低反応ないし無反応を示す (注6)].
5. 迅速ACTH試験(コートロシン® 250 µg 静注)に対して血中コルチゾールは低反応を示すことが多い. 但し, ACTH-Z 試験 (コートロシン Z® 500 µg, 3日間筋注) に対しては増加反応がある.

III. 除外規定

ACTH 分泌を低下させる薬剤投与を除く. 特にグルココルチコイド (注射薬, 内服薬, 外用薬, 吸入薬, 点眼薬, 関節内注入薬など) については十分病歴を確認する.

[診断基準]

確実例: I の 1 項目以上と II の 1~4 を満たすもの (II の 5 を満たす場合はより確実).

(注1) 血中コルチゾール値に関しては, 約 10% の測定誤差を考慮して判断する.

(注2) 原則として 24 時間蓄尿した尿検体で測定する. 2022 年 4 月から測定法が CLIA 法になってから, 従来法 (RIA 法) より幾分低値となっている. (参考) $y(\text{新}) = 0.832x(\text{旧}) - 4.23$

(注3) 血中 ACTH は 10 pg/ml 以下の低値の場合が多いが, 一部の症例では血中 ACTH は正常ないし軽度高値を示す. 生物活性の乏しい ACTH が分泌されている可能性がある. CRH 負荷前後の血中コルチゾールの増加率は, 原発性副腎機能低下症を除外できれば, 生物活性の乏しい ACTH が

分泌されている可能性の鑑別に参考になる。

- (注4) 血中コルチゾール反応が 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満で、反応不良を疑う。CRH 受容体異常によって、血中 ACTH の低値と分泌刺激試験での血中 ACTH の低反応が認められることがある。
- (注5) 原則として、血糖値 45 mg/dl 以下となった場合を有効刺激とする。副腎不全患者ではインスリン感受性が亢進しているため、インスリン投与量の場合によっては通常 (0.1 U/kg 静注) から半分 (0.05 U/kg 静注) にする。低血糖ストレスによって嘔吐、腹痛、ショック症状を伴う急性副腎機能不全に陥ることがあるので、注意深く観察する。血中コルチゾール反応が 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満で、反応不良を疑う。
- (注6) 視床下部性 ACTH 分泌低下症の場合は、CRH の 1 回投与で ACTH は正常～過大反応を示すことがあるが、コルチゾールは低反応を示す。また CRH 連続投与では ACTH とコルチゾールは正常反応を回復する。
- (附) 副腎不全の症状が明らかな場合は治療を優先すべきである (II. 治療の実際を参照)。ACTH 分泌低下症の原因として、下垂体および近傍の器質性疾患や炎症性疾患に加え、近年では免疫チェックポイント阻害薬による ACTH 分泌低下症が増加している。免疫チェックポイント阻害薬使用の際は ACTH 分泌低下症に伴う副腎不全に十分な注意が必要である。

ACTH 分泌低下症の治療の手引き

I. 治療の基本

副腎皮質ホルモンによる補充療法

II. 治療の実際

通常、ヒドロコルチゾンまたは他のグルココルチコイドを経口投与する。投与回数は 1 日 1~2 回とし、1 日投与量の 2/3 を朝、1/3 を夕に投与することが望ましい。投与量は体重、自覚症状、生化学検査所見などを基に決定する。血中 ACTH 濃度は治療効果の指標にはならない。治療に際しては、少量 (ヒドロコルチゾンとして 5~10 $\text{mg}/\text{日}$) から開始し、最初は 1~2 週の間隔で経過を観察する。初期投与量で症状の改善がなく、副作用がなければ段階的に増量して維持量 (10~20 $\text{mg}/\text{日}$) とする。副腎クリーゼを疑う場合は、診断前でも検査に優先して治療を行う。グルココルチコイド投与時の検査所見の解釈には注意を要する。

維持療法として以下の例を示す。

1. 2 分割投与の場合：

コートリル [®]	10 $\text{mg}/\text{日}$ の場合	朝 7.5 mg	夕 2.5 mg
	15 $\text{mg}/\text{日}$ の場合	朝 10 mg	夕 5 mg
	20 $\text{mg}/\text{日}$ の場合	朝 15 mg	夕 5 mg

夕の内服では睡眠が障害されることもあり、状況によっては昼に内服することも可能。

2. 3分割投与の場合

体重 (kg) × 0.12 mg で朝の投与量を決め、朝：昼：夕を 3：2：1 の比率で 3 分割投与すると、血中コルチゾール値がより生理的変動に近似する。

Ⅲ. 注意点

1. 感冒による発熱など、日常生活の中でヒドロコルチゾンの投与量を 2～3 倍に増加する必要があるが生じる場合に備えて、臨時使用の目的で予備的な処方をし、使用法を明確に指示する。シックデイには、3 分割投与が望ましい。リスクの高い患者では、家族、隣人などにソル・コーテフ® 注射剤について指導しておく。全身麻酔を要する手術時には、手術当日ヒドロコルチゾン 200 mg/日 (100 mg 静注 + 100 mg 点滴/24 時間など) を投与し、約 1 週間かけて通常の補充量まで漸減する。
2. 長期にわたって服用を継続する必要があるため、自己中断の防止や服用に伴う副作用のチェックなど経過観察が必要である。
3. 発症前を超える継続的な体重増加時には、グルココルチコイドが過剰な投与量になっていないか再考する。
4. ACTH 分泌低下症 (続発性副腎皮質機能低下症) 患者には、意識不明時の連絡先、グルココルチコイド注射の必要性、主治医の連絡先を書いたカード (副腎不全カードは、<https://kannoukasuitai.jp/card/index.html> から入手することができる) を常に薬手帳などと共に携帯し、家族や隣人にも認知してもらうように指導する。

14

プロラクチン (PRL) 分泌低下症の診断と治療の手引き

プロラクチン (PRL) 分泌低下症の診断の手引き

I. 主症候

産褥期の乳汁分泌低下

II. 検査所見

1. 血中 PRL 基礎値の低下 (注 1)
2. TRH 負荷試験

TRH 負荷 (200~500 µg 静注) に対する血中 PRL の反応性の低下または欠如を認める (注 2).

[診断基準]

確実例: I と II のすべてを満たすもの.

(注 1) 複数回測定し, いずれも低値であることを確認する.

(注 2) 視床下部性下垂体機能低下症では, 血中 PRL は正常ないし高値を示す. 下垂体腫瘍患者に TRH 負荷試験を施行する場合, 下垂体卒中を引き起こすことがあるので, その施行の可否に関して患者毎に判断する必要がある.

プロラクチン (PRL) 分泌低下症の治療の手引き

PRL 分泌低下症に対しては, 現在のところ特別な治療法はない.

15

ゴナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引き

ゴナドトロピン分泌低下症の診断の手引き

I. 主症候

1. 二次性徴の欠如（男子 15 歳以上，女子 14 歳以上）または二次性徴の進行停止
2. 月経異常（無月経，無排卵周期症，または稀発月経）
3. 性欲低下，勃起障害，不妊
4. 陰毛・腋毛の脱落，性器萎縮，乳房萎縮

II. 検査所見

1. 血中ゴナドトロピン（LH，FSH）は高値ではない。
2. ゴナドトロピン分泌刺激試験（LHRH，クロミフェン，またはエストロゲン負荷）に対して，血中ゴナドトロピンは低反応ないし無反応（注 1）。
3. 血中，尿中性ホルモン（エストロゲンまたはテストステロン）の低値

III. 参考所見

小陰茎，停留精巣，尿道下裂，特徴的な体型，無（低）嗅症（Kallmann 症候群），頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴，治療歴又は分娩時の大量出血の既往がある場合がある。また，Kallmann 症候群では MRI にて嗅球無形成または低形成を認めることが多い。ゴナドトロピン負荷に対して性ホルモン分泌増加反応を認めることが多いが，先天性では反応が低下することもある。ゴナドトロピン分泌不全症に原発性性腺機能低下症を併発する病態があることにも留意する。ANOS1，FGFR1，CHD7 などの遺伝子の病的バリエーションを認めることがある。

IV. 除外規定

ゴナドトロピン分泌を低下させる薬剤投与や，高度肥満・神経性やせ症を除く。

[診断基準]

確実例：

1. I のいずれかと II のすべてを満たすもの。
2. Kallmann 症候群の基準を満たすもの（注 2）。

（注 1）視床下部性ゴナドトロピン分泌低下症の場合は，LHRH の連続投与後に正常反応を示すことがある。

（注 2）Kallmann 症候群ではゴナドトロピン分泌低下症に加えて，III. 参考所見の身体所見，及び原因遺伝子の変異を認めることがある。

ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

男性ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

小児男性ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

I. 治療の基本

小児期～思春期前における男性ゴナドトロピン分泌低下症の治療では、二次性徴の発現・成熟が目標となり、テストステロン補充療法、hCG-rFSH (hMG) 療法が行われる。

テストステロン補充療法、hCG-rFSH (hMG) 療法のいずれの場合も、生理的な思春期進行に似せて少量より開始し漸増することが望ましいが、年齢などを考慮して初期から高用量で開始することもある。早期から精巣容積の確保を希望する場合には、初めからhCG-rFSH (hMG) 療法を行ってもよい。

II. 治療の実際

1. テストステロン補充療法

エンアント酸テストステロン (デポ剤)

12.5～25 mg/回を4週毎に筋注から開始し、3～6ヶ月毎に250 mg/回4週毎に筋注まで2年程度をかけて増量する。

2. hCG- rFSH (hMG) 療法

hCGは125～250単位 週1-2回皮下注射で開始、2年程度かけて成人量まで漸増する。

rFSHは37.5単位 週1-2回皮下注射より開始、1年程度で成人量まで漸増する。

III. 注意点

小児期発症のゴナドトロピン分泌低下症の治療は、通常の思春期発来時 (男子は平均11.5歳) にあまり遅れない時期に開始することが望ましい。テストステロン補充療法、hCG-rFSH (hMG) 療法などのホルモン補充療法は、高用量より開始すると急速な二次性徴の成熟を促すため、原則として少量から開始して漸増する。ホルモン補充療法により一過性に成長促進効果が得られるが、骨端線を閉鎖させるので一定期間後には成長は停止する。ホルモン補充療法を開始してから成長が停止するまでどれだけ身長が伸びるかは、ホルモン補充療法開始時の骨年齢による。

成人男性ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

I. 治療の基本

成人期における男性ゴナドトロピン分泌低下症の治療では、二次性徴や男性機能の維持に加えて、挙児希望があれば妊孕性獲得が目標となる。

二次性徴や男性機能の維持が目的であれば、テストステロン補充療法が行われる。挙児希望があり妊孕性獲得を目的とする場合には、hCG-rFSH (hMG) 療法が行われる。GnRH間欠皮下投与は煩雑であり行われていない。

II. 治療の実際

1. テストステロン補充療法

エナント酸テストステロン（デポ剤）

125 mg/回を2～3週毎に筋注または250 mg/回を3～4週毎に筋注する。

2. hCG- rFSH (hMG) 療法

hCG：1,500～3,000 単位/回，週2回皮下注射を行う。

rFSH 製剤：75～150 単位/回，週2回皮下注射する。または，hMG：75～150 単位/回，週2回筋注する。

hCG-rFSH 療法開始3ヶ月後に平均血清テストステロン値が300 ng/dlを超えることを目標とする。血清テストステロンの反応を参考にしてhCG投与量を増減する（最高5,000 単位/回）。rFSH (hMG) 製剤は通常75 単位/週で開始し，テストステロンが上昇しても精子形成がない時は150 単位/週まで増量する。それでも効果がない時は，投与回数を週3回まで増量する。

III. 注意点

治療を開始する前に必ず視床下部下垂体の器質的疾患（腫瘍や炎症など）を検索する必要がある。器質的疾患がある場合には，その治療を優先する。ない場合にも，下垂体前葉ホルモン分泌能の包括的な評価を行い，性ホルモンに優先してグルココルチコイド等の補充を開始する必要性がないかを確認する。

女性ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

小児女性ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

小児期の治療の目標は，生理的な思春期進行を模して，性成熟を促進・完成させることである。それに伴い思春期発来不全による心理社会的問題も改善する。小児期ではまずエストロゲン製剤による二次性徴導入を行い，月経発来後は成人女性ゴナドトロピン分泌不全症の治療に移行する。

I. 開始時期

一般的な日本人女子の思春期開始年齢は9.5歳で，標準範囲としては±2歳である。従って，二次性徴の導入開始年齢は，暦年齢12歳，遅くとも14歳までを目安とする。一方，女性ホルモン補充療法により二次性徴の進行と共に骨成熟も進行し，身長促進現象は終了に向かう。女性ホルモン投与による二次性徴導入治療において，思春期獲得身長は10～15 cmと考えられているため，成人身長145 cm（-2.5SD）以上を目指すとして逆算し，135 cmに到達していることを治療開始のもう一つの目安とする。

II. 女性ホルモン補充療法

基本的に女性ホルモンは貼付製剤（エストラジオール製剤）を使用することが望ましい。理由として，貼付製剤ではエストロゲンは皮膚で吸収され，肝臓を通らずに標的器官に達するため，肝でのIGF-1合成に干渉することがないためである。

現在国内で保険収載されている貼付製剤（エストラーナテープ®）の最少量は0.09 mg/枚である。

2日に1回の貼り替えて、1/2枚(0.045 mg)から開始し、生理的な思春期進行を模して、3~6ヶ月毎に0.09, 0.18, 0.36 mg/2日と倍量に増やし、性器出血を認めた時点または約2年程度経過した時点で黄体ホルモン製剤を追加し、カウフマン療法に移行する。

年齢、身長、月経を誘発するまでの期間を考慮して開始量、増量速度は調整する。すでに年齢が進んでいる場合は、初期投与量を0.09~0.18 mg/2日から開始し、増量を早く進めるなど個別に対応する。逆に月経発来まで時間的余裕がある場合は、さらに少量の0.09 mgの1/4枚から開始することもある。

経口女性ホルモン剤を使用する場合も、少量から開始〔(例：プレマリン®またはジュリナ® 1/8錠(粉砕して使用))〕、3~6ヶ月毎に倍量とし、2年程度でカウフマンに移行する。

思春期前小児における成長促進と骨塩量増加、認知機能改善を目的とした極少量の女性ホルモン投与は、有効性が確立しておらず、ルーチンの投与は推奨されていない。

Ⅲ. 治療中のモニタリング

子宮の成長を腹部超音波検査でモニターする。骨密度を測定し、骨塩量の増加を確認する。

成人女性ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き

成人女性のゴナドトロピン分泌低下症の治療に際しては、患者の挙児希望の有無と疾患の重症度を十分検索し、その結果に基づいて適切な治療法を選択する。無月経の重症度の診断では、まずプロゲステロン試験を行い、黄体ホルモン剤投与後に消退出血が認められたら第1度無月経と診断する。プロゲステロン試験で出血が認められない場合は、エストロゲン・プロゲステロン試験を行い、エストロゲン剤を投与した後にエストロゲン剤と黄体ホルモン剤を投与し消退出血が認められたら第2度無月経と診断する。エストロゲン・プロゲステロン試験で出血が認められなければ子宮性無月経であり本疾患と区別する。

I. 挙児希望がない場合

挙児希望がない症例では、性ステロイドホルモン投与が治療の中心になる。第1度無月経、無排卵周期症、希発月経などの比較的軽度の月経異常では、黄体ホルモン剤のみを周期的に投与する(ホルムストローム療法)。第2度無月経では、周期的なエストロゲン剤および黄体ホルモン剤の併用投与(カウフマン療法)を行う。いずれも6ヶ月間を目安に治療を行い、投与中止後に自然の月経発来を期待する。

1. ホルムストローム療法

月経周期の後半期に10日程度、黄体ホルモン剤を経口投与する。投与終了後7日以内に消退出血が生じる。これを繰り返す。

2. カウフマン療法

月経周期の前半期(14日間程度)、エストロゲン剤のみを経口投与し、引き続き後半期(14日間程度)にエストロゲン剤に加えて黄体ホルモン剤を経口投与する。投与終了後7日以内に消退出血が生じる。これを繰り返す。

II. 挙児希望がある場合

挙児希望がある場合は、妊娠を図るために排卵誘発を行う。第1度無月経、無排卵周期症、希発月経などの比較的軽度の月経異常では、まずクロミフェン療法を行う。第2度無月経ではゴナドトロピン療法を行うのが一般的である。

1. クロミフェン療法

クロミフェンは月経周期や消退出血の5日目から50~100 mg/日を5日間経口投与する。排卵は投与終了後5日前後に起こることが多い。

2. ゴナドトロピン療法

ゴナドトロピン療法は中枢性排卵障害に対して最も強力な排卵誘発法であり、優れた臨床効果が報告されている。しかし、副作用として複数個の排卵による多胎妊娠や、卵巣過剰刺激症候群（Ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS）があるので注意が必要である。

消退出血あるいは月経周期の5~7日目からFSH製剤（hMG、純度の高い尿由来FSH製剤、rFSH製剤を含む）を1日50~225単位、連日皮下または筋肉内注射する。卵胞が成熟したらhCGを5,000~10,000単位投与して排卵を誘発する。一般にhCGを投与しないと排卵は起こらない。FSH製剤投与中は超音波検査による卵胞発育モニタリングを行い、卵胞径17 mm以上の卵胞が得られた時点でhCGを投与する。卵巣過剰刺激症候群を引き起こす恐れがある場合（16 mm以上の卵胞が4個以上認められる場合）は、hCGを投与せず治療を中断する。

ゴナドトロピン療法では通常同一量を連日投与するのが一般的であるが、副作用軽減を目的として1) 漸増法、2) 少量長期投与方法などの方法が試みられる場合がある。

16

TSH 分泌低下症の診断と治療の手引き

TSH 分泌低下症の診断の手引き

I. 主症候 (注 1)

1. 耐寒能の低下
2. 不活発
3. 皮膚乾燥
4. 徐脈
5. 脱毛
6. 発育障害

II. 検査所見

1. 血中甲状腺ホルモン (特に遊離 T4) の低値 (注 2)
2. 血中 TSH は低値～軽度高値 (注 3)
3. 画像検査で間脳下垂体に器質性疾患を認める. あるいは, 頭蓋内器質性疾患の合併, 既往歴, 治療歴, または周産期異常の既往歴を有する.
4. TRH 試験 (200~500 μg) に対する血中 TSH (注 4)
 - 1) 低反応または無反応
 - 2) 遷延または遅延反応を示す (注 5).

III. 除外規定

TSH 分泌を低下させる薬剤投与を除く.

非甲状腺疾患 (nonthyroidal illness, low T3 症候群) を除外する (注 2).

[診断基準]

確実例: I の 1 項目以上と II の 1, 2, 3 を満たす. または, I の 1 項目以上と II の 1, 2 と 4 の 1) あるいは 2) を満たすもの.

ほぼ確実例: II の 1 と 2 を満たすもの.

(注 1) 自覚症状の乏しい症例もある.

(注 2) 血中遊離 T3 が低値, 遊離 T4 が正常の場合には, nonthyroidal illness (low T3 症候群) が疑われるが, さらに重症例では遊離 T4, TSH も低値となる.

(注 3) 間脳下垂体腫瘍による中枢性甲状腺機能低下症では, 血中 TSH は基準値内を示すことが多い. 少数例では軽度高値を示すこともある. 生物活性の乏しい TSH が分泌されている可能性がある.

TRH 試験後の血中 T3 増加率 (120 分後) は、原発性甲状腺機能低下症を除外できていれば、生物学的活性の乏しい TSH が分泌されている可能性の鑑別に参考となる。

(注 4) 下垂体腫瘍 (腺腫) が大きい場合は下垂体卒中の危険性があることを施行前に十分説明する必要がある。

(注 5) 正常反応も少なくない。視床下部性の場合、TRH の 1 回または連続投与で正常反応を示すことがある。また、TRH 受容体異常によって、血中 TSH の低値と TRH 試験での低反応が認められることがある。

TSH 分泌低下症の治療の手引き

I. 治療の基本

甲状腺ホルモンによる補充療法

II. 治療の実際

特別な理由がない場合は甲状腺ホルモン製剤 (レボチロキシナトリウム, L-T4 製剤) を経口投与する。投与量は血中遊離 T4 濃度が基準値内上半分となるように調節する。血中 TSH 値は治療効果の指標にはならない。治療に際しては、少量 (12.5~25 μg , 分 1) から開始し、最初は 1~2 週の間隔で経過を観察し、副作用がなければ段階的に増量して維持量 (~2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 分 1) とする。

副腎不全を合併する場合には、グルココルチコイド投与を開始後に甲状腺ホルモン製剤を投与する。

狭心症、心筋梗塞、不整脈を有する症例の治療に際しては、これらの疾患を増悪させる可能性があるため、また高齢者においては副作用の評価が困難な場合があるため、出来るだけ少量から開始し経過を注意深く観察する。

治療を急ぐ場合や、稀ではあるが L-T4 錠にアレルギー反応を示す場合には、レボチロキシナトリウム散や T3 製剤 (リオチロニンナトリウム) を投与する。T3 製剤の初回投与量は 1 日 10~25 μg , 分 2~3 とし、1~2 週の間隔で経過を観察し、副作用がなければ段階的に増量して維持量 (~1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 分 2~3) とする。

III. 注意点

1. 先天性 TSH 分泌低下症では、生後出来るだけ早期から L-T4 製剤 5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 分 1 を経口投与する。生涯にわたって甲状腺機能を維持する必要がある。但し、発育に伴って必要量が変化するので適宜増減する。
2. TRH 単独欠損症
TSH 単独欠損症に準じるが、軽症のことが多い。

17

偶発的下垂体腫瘍（インシデンタローマ）の診断と治療の手引き

定義

ここでは偶発的下垂体腫瘍を以下の様に定義する。

慢性頭痛，めまい，頭部外傷，健診など下垂体腫瘍による症候（視野異常，下垂体機能低下症など）以外の理由で施行された画像検査（CT，MRI など）で偶然に発見された下垂体部腫瘍あるいは腫瘍性病変（表1）。

鑑別診断と検査

病変に伴う症候を評価するため，内分泌検査（注1）で下垂体機能異常の有無を，眼科的検査（注2）で視機能障害の有無を調べる。同時に可能な限り鑑別診断のための検査を行う。

治療方針

- I. 画像上，下垂体腫瘍（腺腫）以外の病変が疑われる場合，疑われる各疾患の治療方針に基づき，治療方針を立てる。ただし無症状の場合には経過観察を基本とする（注3）。
- II. 下垂体腫瘍が画像上強く疑われた場合には内分泌検査を行い，機能性下垂体腫瘍と診断された場合には，それぞれの機能性下垂体腫瘍の治療指針に従う。
- III. 非機能性下垂体腫瘍の場合には下記の方針とする。
 1. 画像診断（主にMRI）上，腫瘍が視神経・視交叉を圧迫しており，眼科的な検査で視機能障害が明らかな場合は手術療法が推奨される。
 2. 画像診断（主にMRI）上，腫瘍が視神経・視交叉に接触あるいはこれを圧迫しているが，眼科的な検査で明らかな視機能障害が証明できない場合は相対的手術適応とする（注4）。
 3. 画像診断（主にMRI）上，頭蓋内進展は乏しいが，海綿静脈洞や蝶形骨洞に浸潤・増大する場合は年齢や腫瘍の増大速度を考慮した上で手術を提案する。
 4. 視機能障害がなく，下垂体機能低下症を有する場合は，年齢や手術合併症を十分に考慮した上で手術を提案する。また，明らかな進行性の下垂体機能低下症がある場合にも手術を考慮する。下垂体機能低下症がある場合には適切な補充療法を行うことが必要である（注5）。
 5. 上記1-4以外の場合は原則として定期的な経過観察とする（注3）。経過観察としては，当初は3ヶ月後およびその6ヶ月後とし，以後は1年毎にMRIと血中下垂体前葉ホルモンおよびその標的ホルモン基礎値を測定する。MRI上，腫瘍の増大傾向が明らかな場合には手術療法を考慮する。

（注1）内分泌検査はまず基礎値で評価する。採血は早朝空腹時に行い，血中のGH，IGF-1，PRL，TSH，FT4，ACTH，コルチゾール，LH，FSH，テストステロン（男性の場合），E2（女性の場合）を測定する。必要に応じて適切な負荷試験を行う。

- (注2) 視野検査は静的視野検査の感度が高い。
- (注3) 若年者は増殖能の高い下垂体腫瘍や他の腫瘍性病変の可能性がある。また、高齢者も悪性腫瘍の可能性があるので、経過観察を行う場合はより慎重な対応が必要である。
- (注4) 年齢、合併症、全身状態などに配慮し、十分なインフォームドコンセント (IC) を行った上で、患者が手術を希望する場合には手術を実施する。手術療法を選択しない場合には経過観察とする。
- (注5) GHの補充は重症GH分泌不全症で考慮されるが、腫瘍の存在する状況では補充による有益性がその危険性(腫瘍の増大など)を上回る場合に考慮される。その際も十分なICを行ったうえで最終的な方針を決定する(ただし、GH補充による腫瘍増大のエビデンスはない)。

表1 下垂体およびその近傍にできる代表的な腫瘍性、あるいは腫瘍性病変

腫瘍性疾患 下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫、下垂体後葉腫瘍(下垂体細胞腫など)、髄膜腫、脊索腫、神経芽腫、胚細胞腫、悪性リンパ腫、転移性下垂体腫瘍、ランゲルハンス細胞組織球症
腫瘍類似疾患 ラトケ嚢胞 [*] 、くも膜嚢胞
非腫瘍性疾患 下垂体炎(リンパ球性下垂体前葉炎、漏斗下垂体後葉炎、汎下垂体炎)、IgG4関連疾患、サルコイドーシス、多発血管炎性肉芽腫症、感染性肉芽腫(真菌、結核、細菌性など)、下垂体膿瘍、下垂体過形成、脳動脈瘤

^{*}ラトケ嚢胞は下垂体偶発腫瘍の中でも比較的遭遇する疾患である。眼科的検査で視機能障害が認められる場合は手術療法が推奨される。

18

自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き

原因が明らかでない下垂体機能障害の1つに、視床下部下垂体炎がある。他の自己免疫疾患を合併する例や種々の自己抗体の陽性例があること、下垂体へのリンパ球浸潤がみられることから、自己免疫機序の関与が推測されている。主な病変の部位、病理組織所見によって下記のように分類されているが、非典型例も多く発症機序は一様でない可能性がある。一般に臨床的には主な病変部位による分類が多く用いられている。IgG4関連疾患に伴う漏斗下垂体病変、免疫チェックポイント阻害薬による薬剤誘発性下垂体炎などが報告され、その病態、発症機序が注目される。

I. 主たる病変部位による分類

1. リンパ球性下垂体前葉炎
2. リンパ球性漏斗下垂体後葉炎
3. リンパ球性汎下垂体炎

II. 病理組織所見による分類

1. リンパ球性下垂体炎
2. 肉芽腫性下垂体炎
3. 黄色性下垂体炎
4. 壊死性下垂体炎

III. 鑑別を要する疾患

自己免疫性視床下部下垂体炎の診断は基本的に除外診断による。したがって類似の所見を示す下記の疾患の鑑別が重要である。全身性疾患についてはそれぞれの疾患マーカーや他臓器病変の検索を行って診断を進める。一方、視床下部下垂体に限局した病変の鑑別は困難な場合が多く、典型的ではない場合や病変の増大が認められる際は下垂体生検について検討する。下垂体生検の際には適切な生検部位の選択が必要で、可能であれば薬理量のグルココルチコイド投与前に検討する。

1. 全身性疾患による下垂体病変

- 1) サルコイドーシス
- 2) 多発血管炎性肉芽腫症
- 3) ランゲルハンス細胞組織球症
- 4) 梅毒
- 5) 結核
- 6) 真菌感染症
- 7) IgG4関連疾患

2. 視床下部下垂体に限局した病変

- 1) 胚細胞腫
- 2) ラトケ嚢胞
- 3) 頭蓋咽頭腫
- 4) 下垂体腫瘍（腺腫）
- 5) 副鼻腔炎，海綿静脈洞炎など下垂体周囲組織からの慢性炎症の波及（傍鞍部非特異的慢性炎症）

リンパ球性下垂体前葉炎の診断の手引き

I. 主症候

1. 頭痛，視野障害，乳汁分泌などの下垂体腫瘍性病変による局所症候
2. 疲労感，無月経などの下垂体機能低下症による症候

II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモンの1つ以上の基礎値および標的ホルモン値の低下を認める。
2. 下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験における反応性の低下を認める。
3. 画像検査で下垂体前葉のびまん性腫大を認める。
4. 造影MRI検査において病変部位の均一な強い造影増強効果を認める（注1）。
5. 下垂体の生検で前葉にリンパ球を中心とした細胞浸潤を認める（注2）。

III. 参考所見

1. 女性，特に妊娠末期，産褥期の発症が多い。
2. 高プロラクチン血症を認めることがある。
3. 他の自己免疫疾患（慢性甲状腺炎など）の合併例が比較的多い。
4. 抗下垂体抗体を認める例がある。
5. 長期経過例ではトルコ鞍空洞症（empty sella）を示すことがある。

[診断基準]

確実例：IのいずれかとIIのすべてを満たすもの。

疑い例：IのいずれかとIIの1, 2, 3, 4を満たすもの。

（注1）稀に嚢胞性病変を示すことがある。

（注2）下垂体生検で肉芽腫病変，泡沫化組織球の細胞浸潤，壊死病変を認める場合は，肉芽腫性下垂体炎，黄色腫性下垂体炎，壊死性下垂体炎とそれぞれ呼称される。

（附1）免疫チェックポイント阻害薬による薬剤誘発性下垂体炎として，ACTH分泌のみが障害されるACTH単独欠損症の病型とACTHを含む複数の前葉ホルモンが種々の程度に障害される複合型下垂体機能低下症がある。前者では画像検査において下垂体の腫大を認めないが，後者では下垂体前葉のびまん性腫大を認めることが多い。

（附2）後天的に成長ホルモン分泌不全症，PRL分泌低下症，TSH分泌低下症を呈する疾患として抗

PIT1 下垂体炎（抗 PIT1 抗体症候群）が報告された。血中に抗 PIT1 抗体や PIT1 特異的細胞傷害性 T 細胞が認められること、合併する胸腺腫や悪性腫瘍において異所性 PIT1 発現が認められる症例があることから、下垂体特異的転写因子の PIT1（POU1F1）に対する自己免疫が発症に関与する、あるいは傍腫瘍症候群である可能性が示唆される。原因不明の中枢性甲状腺機能低下症を認めた時には鑑別が必要である。

リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断の手引き

I. 主症候

口渇, 多飲, 多尿

II. 検査・病理所見

1. 中枢性尿崩症に合致する検査所見を認める。
2. 画像検査で下垂体茎の肥厚または下垂体後葉の腫大を認める。
3. 造影 MRI 検査において病変部位の均一な強い造影増強効果を認める。
4. 下垂体または下垂体茎の生検で病変部位にリンパ球を中心とした細胞浸潤を認める。

III. 参考所見

1. 下垂体前葉機能は保たれることが多い。
2. 画像検査の異常は自然経過で消退することが多い。

[診断基準]

確実例：I と II のすべてを満たすもの。

疑い例：I と II の 1, 2, 3 を満たすもの。

リンパ球性汎下垂体炎の診断の手引き

I. 主症候

1. 下垂体腫瘍性病変による局所症候および下垂体機能低下症による症候
2. 中枢性尿崩症による症候

II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモンの 1 つ以上の基礎値および標的ホルモン値の低下を認める。
2. 下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験における反応性の低下を認める。
3. 中枢性尿崩症に合致する検査所見を認める（注 1）。
4. 画像検査で下垂体のびまん性腫大または下垂体茎の肥厚を認める。
5. 造影 MRI 検査において病変部位の均一な強い造影増強効果を認める。
6. 下垂体または下垂体茎の生検で病変部位にリンパ球を中心とした細胞浸潤を認める（注 2）。

Ⅲ. 参考所見

1. 高プロラクチン血症を認めることがある。
2. 視床下部性と下垂体性の下垂体機能低下症が混在する場合がある。

[診断基準]

確実例：Ⅰの1, 2とⅡのすべてを満たすもの。

疑い例：Ⅰの1, 2とⅡの1, 2, 3, 4, 5を満たすもの。

(注1) 続発性副腎機能低下症が存在する場合に仮面尿崩症を呈する場合がある。

(注2) 下垂体生検では適切な部位での診断が必要である。下垂体生検で肉芽腫病変、泡沫化組織球の細胞浸潤、壊死病変を認める場合は、肉芽腫性下垂体炎、黄色腫性下垂体炎、壊死性下垂体炎とそれぞれ呼称される。

(附記) 特に若年者の場合、胚腫が極めて類似した臨床所見、画像所見を呈することがあるので、注意しながら画像で定期的にフォローが必要である。

自己免疫性視床下部下垂体炎の治療の手引き

1. 下垂体の腫大が著明で、腫瘍による圧迫症状（視力、視野の障害や頭痛）がある場合は、グルココルチコイドの薬理量（プレドニゾン換算で0.5～1.0 mg/kg/日、高齢の場合や病態に応じて調節）を投与し、症状の改善を認めれば漸減する。病態によってはステロイドパルスあるいはミニパルス療法を検討する。症状の改善が認められない場合は生検とともに腫瘍の部分切除による減圧を検討する。なお、ヒドロコルチゾンの生理的補充量の目安は10～20 mg/日であることから、それを超える用量が薬理量となる。
2. 薬理量のグルココルチコイドを投与する場合には、全身検索や下垂体生検の必要性を検討し、結核などの感染症を十分に除外する必要がある。グルココルチコイド治療によって腫瘍縮小効果は期待できる場合が多いが、下垂体機能の回復は認めない場合も多い。
3. 下垂体腫大による圧迫症状がなく下垂体機能の低下が認められない場合は、MRIなどによって下垂体腫瘍の形態学的変化を経過観察する。
4. 下垂体機能低下症、尿崩症の評価を行い適切なホルモン補充療法を行う。

19

IgG4 関連下垂体炎の診断と治療の手引き

IgG4 関連下垂体炎の診断の手引き

I. 主症候

1. 下垂体腫瘍性病変による局所症候または下垂体機能低下症による症候
2. 中枢性尿崩症による症候

II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモンの1つ以上の基礎値および標的ホルモン値の低下を認める.
2. 下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験における反応性の低下を認める.
3. 中枢性尿崩症に合致する検査所見を認める (注1).
4. 画像検査で下垂体のびまん性腫大または下垂体茎の肥厚を認める.
5. 血清 IgG4 濃度の増加を認める (注2).
6. 下垂体生検組織において IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める (注3).
7. 他臓器病変組織において IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める (注4).

III. 参考所見

1. 中高年の男性に多い.
2. ステロイド治療が奏功する例が多いが, 減量中の再燃や, 他臓器病変 (注4) が出現することがあるので注意が必要である.

[診断基準]

確実例: I のいずれかと II の 1, 2, 4, 6 または II の 3, 4, 6 を満たすもの.

ほぼ確実例: I のいずれかと II の 1, 2, 4, 7 または II の 3, 4, 7 を満たすもの.

疑い例: I のいずれかと II の 1, 2, 4, 5 または II の 3, 4, 5 を満たすもの.

(注1) 続発性副腎機能低下症が存在する場合に仮面尿崩症を呈する場合がある.

(注2) 135 mg/dl 以上. ステロイド投与により低下することがあり投与前に測定することが望ましい. 血清 IgE 濃度が増加することがある.

(注3) IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える, または IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上.

(注4) 後腹膜線維症, 間質性肺炎, 自己免疫性睪炎, 涙腺唾液腺炎などの臓器病変が多く認められる. 特に血中 IgG4 濃度高値が持続する症例では多臓器病変をきたす可能性が高い.

附記: 下垂体腫瘍 (腺腫), ラトケ嚢胞, 頭蓋咽頭腫, 悪性リンパ腫, 多発血管炎性肉芽腫症などで二次性に IgG4 陽性細胞浸潤が軽度認められることがあるため慎重に鑑別する必要がある.

IgG4 関連下垂体炎の治療の手引き

自己免疫性視床下部下垂体炎および IgG4 関連疾患の治療の手引き (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4505>) を参照して治療を行う。

CQ, 推奨, 解説文

先端巨大症

CQ 1-1

先端巨大症患者において、悪性腫瘍のスクリーニング検査は必要か？

推奨

先端巨大症患者において、悪性腫瘍のスクリーニング検査を行うことを推奨する。

【推奨の強さ：強（合意率 100%）、エビデンスレベル：C】

【解説】

GH, IGF-I は共に細胞増殖促進作用を有することが細胞実験, 動物実験により示されていることから, GH/IGF-I 過剰を呈する先端巨大症では腫瘍性疾患, 特に悪性腫瘍リスク上昇の懸念があり, 多くの疫学的検討がなされてきた¹⁾. 1957年～2015年までの17報のケースコントロール研究では, 標準化罹患比 (SIR) は5報で SIR 1.5–3.4 と上昇を認めている一方, 3報では上昇はなかった²⁾. 2010年～2020年のケースコントロール研究は10報あり, 対照群と比較した200例を上回る先端巨大症を対象とした検討は5報あった. それらにおいて, 悪性腫瘍が多いという点では概ね一致しており, ばらつきは少ない. 23研究のメタ解析では悪性腫瘍全体で SIR 1.5 (95%CI, 1.2–1.8), 大腸癌で2.6 (95%CI, 1.7–4.0), 甲状腺癌9.2 (95%CI, 4.2–19.9), 乳癌1.6 (95%CI, 1.1–2.3), 胃癌2.0 (95%CI, 1.4–2.9), 尿管癌1.5 (95%CI, 1.0–2.3) であった³⁾.

中でも大腸癌に焦点を当てたケースコントロール研究は8報, そのうち最も多い症例数での検討は529例であったが, 大腸癌の SIR は1.1 (95%CI, 0.5–2.1) と明らかな上昇を認めなかった. 本邦における観察研究では, 大腸内視鏡検査を行った先端巨大症178例の検討が報告されており, 119例 (66.8%) で大腸ポリープを, 5例 (2.8%) で大腸癌を認め, ヒストリカルコントロール群と比較して大腸ポリープは頻度が高かったが, 大腸癌では違いは示されていない⁴⁾.

甲状腺癌においては7報の観察研究があるが, そのうち4報では対照群が設定されていなかった. 123例の先端巨大症のケースコントロール研究では8例 (6.5%) で甲状腺癌を認め, 対照群50例では0例であった⁵⁾.

これらの疫学研究の課題として, 先端巨大症が希少疾患であり, 統計学的に必要な患者数の集積および適切なコントロール群の設定の困難さや, 先端巨大症患者では積極的に検査が行われるために無症候の悪性腫瘍が検出されやすい測定バイアスの存在が挙げられる.

今回のSRからは, 先端巨大症において, 一部の悪性腫瘍 (特に大腸癌, 甲状腺癌) のリスク増加が比較的一貫して示唆されている. また GH/IGF-I の大腸上皮細胞や甲状腺濾胞細胞に対する比較的特異的な細胞増殖促進作用も基礎実験で示唆されている. これらのことから先端巨大症患者において大腸癌,

甲状腺癌などのスクリーニング検査を行う意義があり、スクリーニングによる害はほとんどないものと考えられる。スクリーニングの手段としては、大腸癌については大腸内視鏡検査が、甲状腺癌については甲状腺超音波検査が適切と考えられる。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、acromegaly (先端巨大症), neoplasm (腫瘍), screening (スクリーニング) をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 8 編, PubMed より 45 編, 医中誌 Web より 5 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 37 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 34 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Acromegaly"[Mesh]	8,625
#02	"Mass Screening"[Mesh]	132,954
#03	"Neoplasms/epidemiology"[Mesh] OR "Neoplasms/diagnosis"[Mesh]	1,076,374
#04	#1 AND #2 AND #3	8
#05	Acromegaly[TI] AND (cancer*[TIAB] OR neoplasm*[TIAB]) AND (screening[TIAB] OR diagnos*[TIAB] OR examin*[TIAB])	132
#06	#4 OR #5	137
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	72
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	3
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	1
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	6
#11	#7 AND "Review"[PT]	10
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	16
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	2
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	3
#15	(#13 OR #14) NOT #12	4
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	33
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	25

【引用文献】

- 1) Colao A, et al. *Endocr Rev* 2004; 25: 102–52.
- 2) Boguszewski CL, et al. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: R147–56.
- 3) Dal J, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2182–8.
- 4) Ochiai Y, et al. *Eur J Endocrinol* 2020; 182: 313–8.
- 5) Reverter JL, et al. *PLoS One* 2014; 9: e104174.

CQ 1-2

先端巨大症患者において、薬物療法の選択にあたり腫瘍の免疫組織学的解析は推奨されるか？

推 奨

先端巨大症患者において、薬物療法の選択にあたり腫瘍の免疫組織学的解析を行うことを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%）、エビデンスレベル：C】

【解説】

先端巨大症における治療第一選択は手術療法であるが、手術単独で寛解が望めない症例においては一般的に薬物療法が選択される。薬物治療としてソマトスタチンアナログ（SSA）やドパミンアゴニスト（DA）、GH 受容体拮抗薬（GHRA）が用いられている。SSA や DA に関しては腫瘍組織におけるそれぞれの標的受容体発現がその薬剤感受性に必要であると考えられることから、腫瘍における免疫組織学的解析による発現量と薬剤感受性の関連について、これまで多くの研究がなされてきた。一方で免疫組織学的解析の最大の問題点は方法の標準化と定量性である。特に、非特異的染色が起こりにくい高品質の抗体が入手しにくい場合や保存されたパラフィンブロックの場合に定量的かつ再現性の高い免疫染色は容易ではない場合がある。具体的にはソマトスタチン受容体 Type 2（SSTR2）は第一世代 SSA（オクトレオチド、ランレオチド）の、ソマトスタチン受容体 Type 5（SSTR5）は第二世代 SSA（パシレオチド）の主な標的とされている。一般に SSA の薬剤感受性と SSTR2 発現量との関連は知られているが、本 CQ の SR においては、術後残存・再発腫瘍に対する追加治療としての第一世代 SSA の効果を予測する場合の免疫組織学的解析の有用性を検討した。今回対象となった 4 論文はすべて後ろ向き観察研究であり、RCT は含まれない。

- 1) 先端巨大症 31 例の免疫組織化学染色（IHC）による SSTR2、Ki67 発現量によって 2 群に分け第一世代 SSA の反応性を検討した。SSTR2 高発現群において SSA の反応性が良好であり、SSTR2 と Ki67 は両者ともに独立した SSA 反応性の指標であることが示された¹⁾。
- 2) 先端巨大症 25 例の IHC による SSTR2 発現レベルをスコア化（1～12）し、第一世代 SSA の反応性を GH/IGF-I 減少率で評価したところ、SSTR2 発現は SSA の感受性（IGF-I 正常化）を良好に予測し得た（感度 86%、特異度 91%）²⁾。
- 3) GHoma 66 例の SSTR2 およびドパミン D2 受容体（D2R）発現レベルを IHC を用いて 3 段階にスコア化（0～2）し、治療開始 3 あるいは 6 ヶ月後の IGF-I の減少率との関連を調べた結果、SSTR2 の発現量は第一世代 SSA 感受性（IGF-I 減少）の予測因子になり得るが、D2R は第一世代 SSA 感受性と関連がみられなかった³⁾。
- 4) 先端巨大症 163 例の臨床および病理データを主成分解析することにより分類が行われた。主軸ベクトルとして 1) オクトレオチド負荷試験の反応性、2) GH・IGF-I 値、3) 腫瘍体積が抽出され、Group1、Group2、Group3 の 3 群に分類した。SSTR2 mRNA 発現量と相関して SSA による腫瘍の縮小効果を認めたが、GH/IGF-I 値は一致しなかった。本検討では SSTR2 はタンパク発現ではなく mRNA 発現のみで検討している点から参考データとして扱う⁴⁾。

本 CQ を明らかにするための問題点として、研究間で SSTR2 発現解析のプロトコルや定量化の方法が標準化されておらず、アウトカム評価においても SSA 反応性、GH/IGF-I の変化や腫瘍サイズ、

IGF-I 正常化率など評価方法も様々であることが挙げられる。

先端巨大症の薬物選択肢が増えてきた現在、それらの効果を個別に予測しながらテーラーメイド化する方向性が一般的になってきた。特に標準治療である第一世代 SSA に対する抵抗性を事前に予測することは非常に重要であり、その予測因子の一つとして腫瘍組織における免疫組織染色が活用されている状況である。その点で、今回取り上げた SSTR2, SSTR5 に加えて CAM5.2 染色による densely granulated GHoma あるいは sparsely granulated GHoma の分類が有用であることも報告されている。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で, acromegaly (先端巨大症), immunohistochemistry (免疫組織化学), neoplasms (腫瘍) をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 6 編, PubMed より 32 編, 医中誌 Web より 48 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 5 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 4 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Acromegaly"[Mesh]	8,625
#02	"Immunohistochemistry"[Mesh]	603,291
#03	"Neoplasms"[Mesh]	3,465,613
#04	#1 AND #2 AND #3	147
#05	Acromegaly[TI] AND (((cancer*[TIAB] OR neoplasm*[TIAB]) AND (immunohistochemistry[TIAB] OR immunohistochemical[TIAB] OR immunocytochemistry[TIAB] OR immunocytochemical[TIAB] OR pathology[TIAB] OR "granulation pattern"[TIAB])) OR precision[TW])	53
#06	#4 OR #5	198
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	58
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	1
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	3
#11	#7 AND "Review"[PT]	11
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	11
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	1
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	3
#15	(#13 OR #14) NOT #12	3

#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR ("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB])	20
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	18

【引用文献】

- 1) Kasuki L, et al. Eur J Endocrinol 2013; 169: 217–23.
- 2) Gatto F, et al. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E66–71.
- 3) Wildemberg LEA, et al. J Endocrinol Invest 2013; 36: 38–43.
- 4) 大和 梓, 他. 日内分泌会誌 2017; 93 (S. Update): 3–5.

クッシング病

CQ 2-1

クッシング病の診断において、デキサメタゾン (0.5 mg) 抑制試験を施行することは推奨されるか？

推 奨

クッシング病が疑われる患者において、スクリーニングには 0.5 mg デキサメタゾン抑制試験を施行することを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 94.4%），エビデンスレベル：C】

【解説】

クッシング病は、ACTH 産生下垂体腫瘍（腺腫）から ACTH が過剰に分泌され、副腎を刺激して、コルチゾールなどの副腎皮質ホルモンが過剰に分泌されることで症状が惹起される。スクリーニング検査では、正常者との鑑別を行い、ACTH 依存性のコルチゾール自律性過剰分泌を証明し、偽性クッシング症候群を除外することを目的とする。

一晩少量デキサメタゾン抑制試験は、ACTH 依存性のコルチゾール自律性過剰分泌を証明するスクリーニング検査としての感度を上げる目的で、本邦では 0.5 mg が採用されている。一方で、今回検索した海外文献では 1 mg デキサメタゾンが使用されていた。すべてが観察研究であり、対象も人種が様々で、クッシング病を含めた広義のクッシング症候群や肥満、糖尿病患者など背景も統一されていない。広義のクッシング症候群を対象としたメタ解析では 1 mg デキサメタゾンの陽性尤度比 (LR+) 16.4, CI 9.3–28.8；陰性尤度比 (LR-) 0.06, CI 0.03–0.14 であった¹⁾。1 mg デキサメタゾンを使用して、ROC 解析 (n=6) を行ったものでは最適コルチゾールカットオフ値が 1.8–4.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で感度 83–100%、特異度 88–98.4%となっていた。日本人対象で 0.5 mg デキサメタゾンを用いた唯一の case control study ではカットオフコルチゾール 3.00 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で感度 99.1%、特異度 98.4%、LR+ 63.3 であった²⁾。

0.5 mg デキサメタゾン抑制試験は、日本人の体格に合わせた、サブクリニカルクッシング病を含む ACTH 依存性クッシング症候群のスクリーニングとして本邦で提唱された検査である。文献 2 では 1 mg デキサメタゾンよりも高感度、高特異度が示されているが、0.5 mg デキサメタゾンを用いた他の報告がなく、世界的なエビデンスレベルとしては弱い。

現在本邦における血中コルチゾール測定のための体外診断医薬品として、LC-MS/MS と同程度の精度を持つ ECLIA 法を含めた数種類が認可されている。文献 2 で用いられている測定法は radioimmunoassay であった。LC-MS/MS あるいは ECLIA 法を用い、血中デキサメサタゾン濃度の検討や体格補正を含めた 0.5 mg vs 1 mg のケースコントロール解析が必要と考えられる。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、pituitary ACTH hypersecretion（下垂体 ACTH 過剰分泌）、dexamethasone（デキサメタゾン）、Cushing disease（クッシング病）をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 9 編、PubMed より 229 編、医中誌 Web より 73 編の論文が検索され、抄

録査読による一次スクリーニングで 20 編の論文が抽出された。また、上記の検索に含まれなかったデキサメタゾン (0.5 mg) 抑制試験についての論文 1 編、デキサメタゾン抑制試験の正確性について検討した meta-analysis を 1 編、対象としてクッシング病症例が多かった論文 1 編を追加した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Pituitary ACTH Hypersecretion/diagnosis"[Mesh] OR ("Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh] AND "Diagnosis"[Mesh])	874
#02	"Cushing Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR ("Cushing Syndrome"[Mesh] AND "Diagnosis"[Mesh])	6,378
#03	"Dexamethasone"[Mesh]	52,511
#04	(#1 OR #2) AND #3	829
#05	("Cushing disease"[TI] OR "Cushing's disease"[TI] OR "Cushing Syndrome"[TI] OR "Cushing's Syndrome"[TI] OR Hypercortisolism[TI]) AND dexamethasone[TIAB] AND (diagnos*[TIAB] OR test*[TIAB] OR 0.5mg[TIAB])	917
#06	#4 OR #5	1,420
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	396
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	1
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	1
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	7
#11	#7 AND "Review"[PT]	62
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	67
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	2
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	9
#15	(#13 OR #14) NOT #12	9
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	182
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	153

【引用文献】

- 1) Elamin MB, et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1553–62.
- 2) Oki Y, et al. Endocr J 2009; 56: 897–904.

CQ 2-2

術後再発したクッシング病患者において、再手術を施行することは薬物療法や放射線療法よりも推奨されるか？

推 奨

術後再発したクッシング病患者において、再発腫瘍が切除しうる状況では薬物療法や放射線療法よりも再手術を提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 94.4%）、エビデンスレベル：D】

【解説】

クッシング病治療の第一選択は、経蝶形骨洞下垂体腫瘍（腺腫）摘出術（TSS）である。TSSは、経験を要する特殊な手術法であり、特にクッシング病におけるTSSは技術的に専門性が高いとされる。術後再発の際にも、再手術は治療の第一選択となる。薬物療法は、手術後コントロール不良、又は手術により十分な腫瘍摘出が出来ない場合に行う。手術後完全寛解に至らず、薬物療法による効果が不十分で、外科的切除が困難な部位に腫瘍が残存している場合、あるいは再発し同様な条件を満たす場合には、放射線療法を行う。放射線については、定位的放射線治療（ガンマナイフ、サイバーナイフなど）を第一選択とする。ガンマナイフの登場後、ホルモン値の改善や腫瘍縮小効果を認める報告例が増えているが、高線量照射によって、一過性の複視などの合併症を呈することがある。また、照射後に新たな下垂体機能低下症を生じることがあるので、長期の注意深いフォローを要する。

クッシング病の再手術寛解率は0~100%とばらつきが大きく、これはサンプル数、手術方法（顕微鏡 or 内視鏡）や再発の基準設定の違いにより影響を受けるため評価が困難である。薬物療法や放射線療法の効果を検証したエビデンスはあるが、手術療法と直接比較した論文、特にランダム化比較試験（RCT）は検索範囲では存在しない。手術療法の非RCTが13報（内20例以上は4報）、放射線療法の非RCTが9報、薬物療法のRCTが3報あり、これらを統合的に判断せざるを得ない。全体では再手術寛解率57.0%（114/200例）、放射線治療寛解率69.8%（437/626例）、薬物療法寛解率RCT51.5%（104/202；UFC正常化）/51.8%（59/114例；20%以上縮小）と放射線療法の寛解率がやや高い結果となった。薬剤にはパシレオチド、オシロドロスタットが混在している。合併症に関しては論文ごとに評価項目が統一されておらず治療内容別の評価は困難だが、主に内分泌障害・脳神経障害について報告されている。Fengらの論文は、second surgeryでは最も数の多い報告であり、寛解率60%（33/55例）であった¹⁾。本邦からの報告では、手術寛解率50%（2/4例）であった²⁾。国際多施設研究における最大数の放射線治療アウトカム報告では、寛解率69%（193/278例）であった³⁾。合併症は、内分泌障害25%（70/278例）、脳神経障害3%（7/278例）と報告されている。パシレオチド10mg/月、30mg/月の第III相試験（12ヶ月）の報告では、寛解率52.0%（UFC正常化26/50例；10mg/月）、35.2%（19/54例；30mg/月）、腫瘍縮小43%（15/35例）/10mg/月、47%（18/38例）/30mg/月であった⁴⁾。オシロドロスタットの第III相試験では、96%が12週で寛解（132/137例）、その後実薬を12週維持した群は86%（31/36例）で寛解を維持していた⁵⁾。一方、プラセボは29%（10/34例；OR13.7 [3.7-53.4]）の寛解維持であった。合併症の評価は、手術合併症：38.3%（30/86）、放射線合併症：25.7%（203/796）、薬物療法合併症：20.6%（92/447）であり、薬物療法の合併症が少ない結果であった。薬物療法の合併症は重症、もしくは治験

薬中断を余儀なくした有害事象として定義されている。

術後再発したクッシング病患者に対してランダムに再手術，薬物，放射線療法を割付して寛解率，合併症，予後を検討する必要がある。また，薬物療法にはいくつかの選択肢があるため，それらを組み合わせた寛解率，合併症を検証する研究が必要であると考え。術後再発においては，MRIなどの画像検査で残存腫瘍を認識可能であるかどうか治療方法の選択肢に影響するため，治療選択の基準に含める必要があると思われる。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で，pituitary ACTH hypersecretion（下垂体 ACTH 過剰分泌），Cushing syndrome（クッシング症候群），recurrence（再発），reoperation（再手術）をキーワードとして用い，検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 1 編，PubMed より 229 編，医中誌 Web より 73 編の論文が検索され，抄録査読による一次スクリーニングで 62 編の論文が抽出された。さらに，二次スクリーニングとして 25 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式（2021 年 5 月 16 日検索，太字は検索された文献）

No.	検索式	検索件数
#01	"Pituitary ACTH Hypersecretion/diagnosis"[Mesh] OR ("Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh] AND "Diagnosis"[Mesh])	874
#02	"Cushing Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR ("Cushing Syndrome"[Mesh] AND "Diagnosis"[Mesh])	6,378
#03	"Dexamethasone"[Mesh]	52,511
#04	(#1 OR #2) AND #3	829
#05	("Cushing disease"[TI] OR "Cushing's disease"[TI] OR "Cushing Syndrome"[TI] OR "Cushing's Syndrome"[TI] OR "Hypercortisolism"[TI]) AND dexamethasone[TIAB] AND (diagnos*[TIAB] OR test*[TIAB] OR 0.5mg[TIAB])	917
#06	#4 OR #5	1,420
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	396
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	1
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	1
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	7
#11	#7 AND "Review"[PT]	62
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	67
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	2
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	9
#15	(#13 OR #14) NOT #12	9

#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR ("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB])	182
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	153

【引用文献】

- 1) Feng M, et al. World Neurosurg 2018; 109: e75–80.
- 2) Yamada S, et al. Endocr J 2015; 62: 1115–25.
- 3) Mehta GU, et al. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 4284–91.
- 4) Lacroix A, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 17–26.
- 5) Pivonello R, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 748–61.

CQ 2-3

下垂体 MRI 検査において微小腫瘍が認められるクッシング病患者において、選択的静脈洞サンプリングを施行することは推奨されるか？

推 奨

下垂体 MRI 検査において微小腫瘍が認められるクッシング病患者において、症例によっては選択的静脈洞サンプリングを施行することを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 94.4%），エビデンスレベル：C】

【解説】

下垂体性 ACTH 産生腫瘍には微小なものや、不定形で正常下垂体の中に複雑に入り込んでいるものが多く、1.5-Tesla MRI で明瞭に腫瘍が描出される例は 60% から 80% に留まるといわれた。一方、3-Tesla MRI や撮像方法の発達によって下垂体偶発腫が発見される機会が増加し、高コルチゾール血症とは無関係の下垂体腫瘍が描出される場合もある。

今回検討した文献では、MRI で下垂体腫瘍を認める症例において選択的下錐体静脈洞血サンプリング（IPSS）の診断的価値は必ずしも高くない結果であった。MRI にて腫瘍を認めたクッシング病 201 症例において、下垂体内の腫瘍局在診断の陽性適中率は、IPSS より MRI の方が高かった（IPSS：73%，MRI：86%）¹⁾。

その一方、異所性 ACTH 産生症候群（EAS）で下垂体偶発腫（非責任病変）を認める症例があることに留意が必要である。組織診で EAS と診断された 24 人中 7 人に、MRI で下垂体病変を認めていた²⁾。他の報告でも EAS 20 人中 3 人に下垂体偶発腫を認めたと報告されている³⁾。したがって、下垂体に微小腫瘍が確認されていても、高用量デキサメタゾン抑制試験や CRH 負荷試験の結果がクッシング病として矛盾する場合に、サンプリングを施行する意義はある。

サンプリングによる重大な合併症の報告はほとんど認めなかったが、合併症に関する文献報告自体が乏しく、その正確な評価には、合併症をアウトカムとした研究が必要になると思われる。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、pituitary ACTH hypersecretion（下垂体 ACTH 過剰分泌）、diagnostic imaging（画像診断）、Cushing syndrome（クッシング症候群）、petrosal sinus sampling（錐体静脈洞サンプリング）をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 2 編、PubMed より 64 編、医中誌 Web より 67 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 35 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 3 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Pituitary ACTH Hypersecretion/diagnostic imaging"[Mesh] OR ("Pituitary ACTH Hypersecretion"[Mesh] AND "Diagnostic Imaging"[Mesh])	274
#02	"Cushing Syndrome/diagnostic imaging"[Mesh] OR ("Cushing Syndrome"[Mesh] AND "Diagnostic Imaging"[Mesh])	1,855
#03	"Petrosal Sinus Sampling"[Mesh]	213
#04	(#1 OR #2) AND #3	69
#05	("Cushing disease"[TI] OR "Cushing's disease"[TI] OR "Cushing Syndrome"[TI] OR "Cushing's Syndrome"[TI] OR Hypercortisolism[TI]) AND sampling[ALL] AND (((diagnos*[TIAB] OR detect*[TIAB]) AND imag*[TIAB]) OR MRI[TIAB] OR "magnetic resonance imaging"[TIAB] OR microadenoma*[TIAB])	304
#06	#4 OR #5	325
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	123
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	2
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	2
#11	#7 AND "Review"[PT]	14
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	17
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	1
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	3
#15	(#13 OR #14) NOT #12	3
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR "Evaluation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	49
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	44

【引用文献】

- 1) Wind JJ, et al. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 2285–93.
- 2) Chen S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: dgz194.
- 3) Zhou J et al. Nucl Med Commun 2019; 40: 539–44.

高プロラクチン血症

CQ 3-1

PRL 産生腫瘍の薬物療法において、血中 PRL 値が正常化した場合、薬物療法を中止することは推奨されるか？

推奨

薬物療法の最少量で血中 PRL 値が正常に維持され、画像上腫瘍が認められなくなったマイクロプロラクチノーマ（微小 PRL 産生腫瘍）の場合、薬物療法の中止を提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%）、エビデンスレベル：C】

【解説】

2011年に発表された米国内分泌学会のガイドラインでは、「最低2年間ドパミン作動薬にて治療され、血中 PRL 上昇がなく、頭部 MRI 上腫瘍残存を認めない場合、注意深い臨床的、生化学的な経過観察の下で、ドパミン作動薬の減量、中止ができる可能性がある」となっている¹⁾。しかし、血中 PRL が正常化しても、ドパミン作動薬を中止すると血中 PRL の再上昇を認める場合が多い。11 研究、637 人の高 PRL 血症患者（特発性高 PRL 血症、PRL 産生腺腫）のメタアナリシスでは、ドパミン作動薬中止後、65%に血中 PRL 上昇を認めている²⁾。一方、ドパミン作動薬中止成功（寛解）の条件としては、①ドパミン作動薬を最低量まで減量してから中止すること、②より少ないドパミン作動薬投与量で血中 PRL 正常化・腫瘍縮小を認めること、となっている²⁾。特にマクロプロラクチノーマの場合、マイクロプロラクチノーマに比べ、寛解率は低い³⁻⁵⁾。後ろ向き研究であるが、本邦では 21 例のマクロプロラクチノーマにカベルゴリン治療を 5 年間行い、その後 11 例はドパミン作動薬中止、うち 3 例が再度高 PRL 血症を呈している。本研究での寛解予知因子は、①海綿静脈洞浸潤がないこと、②診断時の血中 PRL が 132.7 ng/ml 未満、③カベルゴリン治療中の最低の血中 PRL 値が 1.9 ng/ml 未満、であった⁶⁾。以上より薬物療法中止が推奨されるのは、最低2年以上ドパミン作動薬で治療され、血中 PRL が正常化し、最低量（カベルゴリン：週 1 回 0.25 mg/回、プロモクリプチン：2.5 mg/日）まで減量しても正常が維持され、頭部 MRI 上腫瘍残存を認めないマイクロプロラクチノーマの場合である。マクロプロラクチノーマの場合には原則、ドパミン作動薬の継続を考慮する。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、prolactinoma（プロラクチノーマ）、dopamine agonists（ドパミン作動薬）、prolactin（プロラクチン）、hyperprolactinemia（高プロラクチン血症）をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 9 編、PubMed より 142 編、医中誌 Web より 25 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 154 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 132 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No	検索式	検索件数
#01	"Prolactinoma/drug therapy"[Mesh]	899
#02	"Prolactinoma/therapy"[Mesh] AND ("Dopamine Agonists"[Mesh] OR "Dopamine Agonists"[PA])	885
#03	"Prolactin/blood"[Mesh]	19,735
#04	"Hyperprolactinemia"[Mesh]	3,206
#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	437
#06	prolactinoma*[TIAB] AND ("drug therapy"[TIAB] OR chemotherapy[TIAB] OR medication*[TIAB] OR "dopamine agonists"[TIAB] OR "dopamine agonist"[TIAB] OR "DA treatment"[TIAB] OR "DA therapy"[TIAB] OR "therapeutic agents"[TIAB]) AND ("percent prolactin"[TIAB] OR "prolactin percent"[TIAB] OR "prolactin levels"[TIAB] OR withdraw[TI])	166
#07	#5 OR #6	555
#08	#7 AND 2010:2020[DP]	210
#09	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	9
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	8
#11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	3
#12	#8 AND "Review"[PT]	52
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	55
#14	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	1
#15	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	11
#16	(#14 OR #15) NOT #13	11
#17	#8 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	91
#18	#17 NOT (#13 OR #16)	76

【引用文献】

- 1) Melmed S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 273–88.
- 2) Hu J, et al. Pituitary 2015; 18: 745–51.
- 3) Dekkers OM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 43–51.
- 4) Barber TM, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 75: 819–24.
- 5) Dogansen SC, et al. Pituitary 2016; 19: 303–10.
- 6) Watanabe S, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 86: 207–13.

CQ 3-2

PRL 産生腫瘍の治療において、妊娠期や授乳期に薬物療法を中止することは推奨されるか？

推 奨

PRL 産生腫瘍の治療において、妊娠期や授乳期に薬物療法を中止することを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%），エビデンスレベル：C】

【解説】

プロモクリプチンは、ヒトにおいて胎盤を通過することが示唆されている¹⁾。また、カベルゴリンも動物実験では胎盤を通過する²⁾。そのため、薬物療法下で妊娠した場合、胎生初期の器官形成期における薬物暴露が、胎児や母子へ何らかの影響を与える可能性が危惧される。妊娠初期の薬物療法がその後の妊娠・胎児に与える影響を検討したコホート研究では、産科合併症、流産、先天異常、その他の妊娠転帰のリスクは、研究実施国の国内出生統計と比較し、増加していなかったと報告されている³⁻⁵⁾。しかしながら、一部の研究で妊娠確定後にカベルゴリンを継続した場合、流産率を上昇させる可能性が指摘されている^{6,7)}。

妊娠判明時にカベルゴリンを休止した際の腫瘍の再増大について、頭痛や眼症状など間接的指標で検討した研究では、カベルゴリン治療により、① 妊娠前に腫瘍高が 10 mm 以下にまで腫瘍を縮小させた場合、② ミクロプロラクチノーマにおいて少なくとも 3 回の規則的な月経再来まで避妊するよう指導した場合、③ マクロプロラクチノーマにおいて少なくとも 25%の腫瘍縮小と規則的な月経再来まで避妊するよう指導した場合において、腫瘍増大を示唆する症状はなかったと報告されている^{3,8)}。一方、カベルゴリン治療下で妊娠し、妊娠判明時にカベルゴリン療法を休止したところ、175 例中 25 例で腫瘍が再増大したという報告もある⁶⁾。今回検討した論文の全 630 例を集計すると、61 例（9.7%）に腫瘍の再増大を認めていた。またミクロプロラクチノーマとマクロプロラクチノーマに分類している論文を集計すると、ミクロプロラクチノーマの増大率は 2.8%、マクロプロラクチノーマは 13.4%であった。2011 年に発表された米国内分泌学会のガイドラインでは、妊娠中の症候性の腫瘍増大のリスクは、ミクロプロラクチノーマで 2.6%、治療既往のあるマクロプロラクチノーマは 2.8%であるのに対して、未治療のマクロプロラクチノーマは 31%と有意に高く、また妊娠期間中に腫瘍再増大を示唆する所見が出現した場合、MRI による画像評価を行い、薬物療法の再開もしくは外科的切除の検討が提案されている⁹⁾。つまり妊娠前に腫瘍縮小、規則的月経発来まで薬物療法を行うことが、妊娠中の腫瘍再増大のリスクを減らす上で重要である。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、prolactinoma（プロラクチノーマ）、dopamine agonists（ドパミン作動薬）、pregnancy trimesters（妊娠トリメスター）、postpartum period（産後）、pregnancy（妊娠）、parturition（分娩）、pregnancy complications（妊娠合併症）、pregnant women（妊娠女性）、prenatal care（出産前ケア）、をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 4 編、PubMed より 62 編、医中誌 Web より 9 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 58 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 52 編

の論文を選択した。また、上記の検索に含まれなかったドパミン作動薬服薬下における妊娠転機に関する疫学研究についての論文1編を追加した。

PubMed 文献検索式 (2021年5月16日検索, 太字は検索された文献)

No	検索式	検索件数
#01	"Prolactinoma/drug therapy"[Mesh]	899
#02	"Prolactinoma"[Mesh] AND ("Dopamine Agonists"[Mesh] OR "Dopamine Agonists"[PA])	997
#03	"Pregnancy Trimesters"[Mesh] OR "Postpartum Period"[Mesh] OR "Pregnancy"[Mesh] OR "Parturition"[Mesh]	942,292
#04	"Pregnancy Complications"[Mesh] OR "Pregnant Women"[Mesh] OR "Prenatal Care"[Mesh]	460,060
#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	164
#06	prolactinoma*[TIAB] AND ("drug therapy"[TIAB] OR chemotherapy[TIAB] OR "medical therapy"[TIAB] OR "medical treatment"[TIAB] OR "dopamine agonists"[TIAB] OR "dopamine agonist"[TIAB] OR "DA treatment"[TIAB] OR "DA therapy"[TIAB] OR "therapeutic agents"[TIAB]) AND (pregnan*[TIAB] OR gestation[TIAB] OR lactation[TIAB] OR Parturition[TIAB])	125
#07	#5 OR #6	243
#08	#7 AND 2010:2020[DP]	86
#09	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	1
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	4
#12	#8 AND "Review"[PT]	40
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	40
#14	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	0
#15	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	2
#16	(#14 OR #15) NOT #13	2
#17	#8 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR ((survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	24
#18	#17 NOT (#13 OR #16)	20

【引用文献】

- 1) Bigazzi M, et al. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48: 9–12.
- 2) Nakamura S, et al. 薬物動態 1996; 11: 347–57.
- 3) Ono M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2672–9.
- 4) Lebbe M, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 73: 236–42.
- 5) Molitch ME, Eur J Endocrinol 2015; 172: R205–13.

- 6) Sant' Anna BG, et al. *Pituitary* 2020; 23: 120–8.
- 7) Hurault-Delarue C, et al. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 263–70.
- 8) Auriemma RS, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 372–9.
- 9) Melmed S, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273–88.

中枢性尿崩症

CQ 4-1

低張性多尿の鑑別において，高張食塩水負荷試験は推奨されるか？

推 奨

低張性多尿の鑑別において，高張食塩水負荷試験を行うことを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%），エビデンスレベル：C】

【解説】

低張性多尿を呈する疾患としては，中枢性尿崩症，腎性尿崩症，心因性多飲症が挙げられる。腎性尿崩症は，抗利尿ホルモンであるバソプレシン（AVP）の受容体およびそれ以降の障害によるものであり，基礎状態の血漿 AVP 濃度が高値であることから，鑑別は比較的容易である。一方，中枢性尿崩症と心因性多飲症の鑑別には，高張食塩水負荷試験や水制限試験が必要となる。高張食塩水負荷試験は，血清ナトリウム濃度の上昇に対する AVP の分泌反応を調べる検査であり，水制限試験は，血漿浸透圧の上昇と循環血漿量の低下に対する尿濃縮力を調べる検査である。

欧米では，血漿 AVP 濃度の高感度測定系が使用できない背景があり，AVP 前駆体 C 末端の糖ペプチドで AVP の代替マーカーであるコペプチンの測定が用いられてきた。2008 年から 2012 年にスイスとドイツの 6 施設で登録された低張性多尿患者 54 例の検討では，高張食塩水負荷試験による血漿 AVP 濃度と血漿コペプチン濃度を測定し，血清ナトリウム濃度 >147 mEq/l における血漿 AVP 濃度 >1.8 pg/ml をカットオフとすると感度 83%，特異度 96% で，血漿コペプチン濃度 >4.9 pg/ml をカットオフとすると感度 94%，特異度 96% で中枢性尿崩症と心因性多飲症を鑑別でき，血漿コペプチン濃度測定の有用性が報告された¹⁾。さらに，2013 年から 2017 年にスイス，ドイツ，ブラジルの 11 施設で登録された低張性多尿患者 144 例において，水制限試験と高張食塩水負荷試験による血漿コペプチン測定を比較検討した試験では，中枢性尿崩症の正診率では水制限試験 76.6% に対して高張食塩水負荷試験による血漿コペプチン測定 96.5%，部分型中枢性尿崩症と心因性多飲症の鑑別では水制限試験 73.3% に対して高張食塩水負荷試験による血漿コペプチン測定 95.2% と，水制限試験と比較して高張食塩水負荷試験の有用性が示された²⁾。また，両試験の忍容性については，水制限試験 VAS 6 点，高張食塩水負荷試験 VAS 5 点と両者に大きな差はなかったものの，両試験終了後にどちらの試験を希望するかと質問すると，水制限試験 38%，高張食塩水負荷試験 62% と高張食塩水負荷試験を好む患者が多かった²⁾。

近年，低張性多尿の鑑別におけるアルギニン負荷試験の有用性について報告されている³⁾。2013 年から 2017 年に developmental cohort として Basel 大学病院に登録された低張性多尿患者 52 例と引き続いて 2017 年から 2018 年にスイスとドイツの 6 施設で登録された 46 例において，アルギニン負荷 60 分後の血漿コペプチン濃度 3.8 pM (1.9 pg/ml) をカットオフとすると感度 92%，特異度 93% で中枢性尿崩症と心因性多飲症を鑑別することが可能であった。また，アルギニン負荷試験と高張食塩水負荷試験の両者を行った低張性多尿患者 60 例の解析にて，アルギニン負荷試験による血漿コペプチン測定では正診率 93%，感度 96%，特異度 92% で，高張食塩水負荷試験による血漿コペプチン測定では正診率 100%，感度 100%，特異度 100% で中枢性尿崩症と心因性多飲症を鑑別することができた³⁾。さらに，

両試験の有害事象を比較すると、頭痛（アルギニン負荷試験 5%、高張食塩水負荷試験 72%）、めまい（アルギニン負荷試験 3%、高張食塩水負荷試験 78%）、不快感（アルギニン負荷試験 0%、高張食塩水負荷試験 72%）であり、正診率では若干劣るものの忍容性の観点からアルギニン負荷試験の優位性が示された³⁾。

我が国では、高張食塩水負荷試験と水制限試験の有用性を比較した研究は存在しないが、RIA 法による高感度の AVP 測定系を有することから、古くから高張食塩水負荷試験が用いられてきた歴史がある。現在保険収載されている RIA 法による AVP 測定系における検討では、中枢性尿崩症 13 例と対照被験者 13 例に高張食塩水負荷試験を行い、血清ナトリウム濃度 149 mEq/l における予測血漿 AVP 濃度 <1.0 pg/ml をカットオフとすると、感度 99%、特異度 95% で中枢性尿崩症を診断できると報告されている⁴⁾。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、diabetes insipidus（尿崩症）、polyuria（多尿）、hypertonic saline（高張食塩水）、diagnosis（診断）をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 3 編、PubMed より 14 編、医中誌 Web より 40 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 15 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 12 編の論文を選択した。また、上記の検索に含まれなかった高張食塩水負荷試験による低張性多尿の鑑別における血漿コペプチン測定の有用性についての論文 1 編を追加した。

PubMed 文献検索式（2021 年 5 月 16 日検索、太字は検索された文献）

No.	検索式	検索件数
#01	"Polyuria/diagnosis"[Mesh]	263
#02	"Diabetes Insipidus/diagnosis"[Mesh]	1,406
#03	"Saline Solution, Hypertonic"[Mesh]	5,692
#04	(#1 OR #2) AND #3	29
#05	(polyuria[TIAB] OR "diabetes insipidus"[TIAB]) AND "hypertonic saline"[TIAB] AND diagnosis*[TIAB]	66
#06	#4 OR #5	84
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	30
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#11	#7 AND "Review"[PT]	11
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	11
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	0
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	2

#15	(#13 OR #14) NOT #12	2
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB])) NOT medline[SB]))	3
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	1

【引用文献】

- 1) Timper K, et al. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2268–74.
- 2) Fenske W, et al. N Engl J Med 2018; 379: 428–39.
- 3) Winzeler B, et al. Lancet 2019; 394: 587–95.
- 4) Takagi H, et al. Endocr J 2020; 67: 267–74.

CQ 4-2

渴感障害を有する中枢性尿崩症患者において、体重に基づいて日々の水分摂取量を決定し血清ナトリウム濃度をコントロールすることは推奨されるか？

推 奨

渴感障害を有する中枢性尿崩症患者において、体重に基づいて日々の水分摂取量を決定し血清ナトリウム濃度をコントロールすることを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%）、エビデンスレベル：D】

【解説】

渴感障害を有する中枢性尿崩症では、血漿浸透圧が上昇しても飲水行動が惹起されず容易に高ナトリウム血症となるため、血清ナトリウム濃度のコントロールに難渋することが多い。アイルランドの Beaumont 病院に登録された中枢性尿崩症 147 例（渴感障害なし 137 例、あり 10 例）では、血清ナトリウム濃度が正常域から外れた頻度および血清ナトリウム濃度 >150 mEq/l を呈した患者の割合は、渴感障害を有する中枢性尿崩症で有意に高値であったと報告されている¹⁾。本邦における中枢性尿崩症 149 例（渴感障害なし 126 例、あり 23 例）の検討では、渴感障害を有する中枢性尿崩症では渴感障害のない中枢性尿崩症に比して 150 mEq/l 以上の高ナトリウム血症の頻度や入院を要する重症感染症の発症頻度および死亡率が有意に高かった²⁾。

渴感障害を有する中枢性尿崩症に対して、体重に基づいて日々の水分摂取量を決定することで血清ナトリウム濃度のコントロールを試みる方法は、渴感障害を有する中枢性尿崩症 4 例の症例報告で初めて紹介された³⁾。具体的な管理方法は以下の通りである。1) 循環血漿量および血清ナトリウム濃度が正常である時点での体重を目標体重と定める、2) 1 日尿量が 1,500~2,000 ml となるようにデスマプレシン投与量を調節する、3) 基本水分摂取量を決定する（~1,500 ml）、4) 体重を毎日測定する、5) 日々の水分摂取量を計算する [基本水分摂取量 + (目標体重 - 現在の体重)]、6) 血清ナトリウム濃度を毎週測定する、7) 患者と家族に水バランスとその管理の原則について教育する。

体重に基づいて日々の水分摂取量を決定することで血清ナトリウム濃度のコントロールを試みる方法の有用性を検討した研究はこれまでに存在しない。一方で、他の候補となりうる管理方法の報告もないのが実情である。渴感障害を有する中枢性尿崩症患者に対して、週 2~5 回の血清ナトリウム濃度測定とその絶対値および変化量に応じた水分摂取量の調節により、入院期間が短縮したという症例報告はあるものの⁴⁾、頻回の採血を要することから一般に用いられるものではないと考えられる。

渴感障害を有する中枢性尿崩症 70 例の症例報告をまとめた症例集積研究では、併存症として過食、体温調節障害などの視床下部障害（33%）、視野障害、片麻痺、短期記憶障害、認知機能障害などの神経学的徴候（80%）と認めたと報告されている⁵⁾。過食や体温調節障害は、それぞれ体重や必要水分量に多大な影響を与えることに注意が必要である。実際に、渴感障害を伴う中枢性尿崩症において、体重と血清ナトリウム濃度に有意な相関を認めなかったという一例報告も存在する⁴⁾。したがって、頻回に目標体重の再設定を行うことが重要となる。また、日々の体重や尿量、飲水量の測定および記録が必須であるため、片麻痺や記憶障害、認知機能障害を有する症例では、家族の協力が不可欠である。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で, diabetes insipidus (尿崩症), thirst (渇き), adipsia (渇感障害), water intake (水分摂取量), water balance (水バランス), sodium concentration (ナトリウム濃度) をキーワードとして用い, 検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした.

The Cochrane Library より 1 編, PubMed より 13 編, 医中誌 Web より 5 編の論文が検索され, 抄録査読による一次スクリーニングで 6 編の論文が抽出された. さらに, 二次スクリーニングとして 3 編の論文を選択した. また, 上記の検索に含まれなかった渇感障害を有する中枢性尿崩症における血清ナトリウム濃度のコントロールに関する論文 2 編を追加した.

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Diabetes Insipidus"[Mesh]	7,989
#02	"Thirst"[Mesh]	3,277
#03	"Drinking"[Mesh] OR "Sodium"[Mesh]	120,952
#04	#1 AND #2 AND #3	61
#05	(thirst[TIAB] OR adipsi*[TIAB]) AND "diabetes insipidus"[TIAB] AND ("water intake"[TIAB] AND "water balance"[TIAB] OR "sodium concentration"[TIAB] OR "sodium concentrations"[TIAB] OR "sodium balance"[TIAB])	26
#06	#4 OR #5	86
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	17
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline[TI] OR consensus[TI])	0
#11	#7 AND ("Review"[PT] OR review[TI])	9
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	9
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	1
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	1
#15	(#13 OR #14) NOT #12	1
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	5
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	3

【引用文献】

- 1) Behan LA, et al. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 243–50.
- 2) Arima H, et al. *Endocr J* 2014; 61: 143–8.
- 3) Ball SG, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 405–9.
- 4) Pabich S, et al. *J Endocr Soc* 2019; 3: 882–6.
- 5) Mavrakis AN, et al. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 851–9.

CQ 4-3

デスマプレシンで治療中の中枢性尿崩症患者において、血清ナトリウム濃度を正常域にコントロールすることは予後の改善に関連するか？

推 奨

デスマプレシンで治療中の中枢性尿崩症患者において、血清ナトリウム濃度を正常域にコントロールすることは予後を改善する可能性がある。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%）、エビデンスレベル：D】

【解説】

中枢性尿崩症の治療にはバソプレシン V_2 受容体のアゴニストであるデスマプレシンが用いられる。デスマプレシンで治療中の中枢性尿崩症患者において、血清ナトリウム濃度のコントロール状況と予後との関連を検討した報告は存在せず、本 CQ の推奨の強さに影響を与えるエビデンスは非常に弱いとせざるを得ない。しかしながら、血清ナトリウム濃度を正常域にコントロールすることに対する害は全くないものと考えられる。

デスマプレシンによる治療では、水中毒による低ナトリウム血症に注意が必要であり、その予防にはデスマプレシンの抗利尿作用が切れる時間帯を少なくとも 1 日に 1 回は確保することが重要である。低ナトリウム血症と死亡率との関連については様々な報告がなされており、急性で重度の低ナトリウム血症のみならず、軽度の低ナトリウム血症においても死亡率との関連性があることが示されている。2000 年から 2007 年にアメリカの単施設に入院した 53,236 例の検討では、軽度の低ナトリウム血症であっても入院中の死亡率の上昇と関連していること、血清ナトリウム濃度が 1 mEq/l 低下する毎に死亡率が 2.3% 増加することが報告されている¹⁾。ただし、低ナトリウム血症の補正が死亡率を改善させることを示した RCT はないのが現状である。

一方で、渴感障害を有する場合および何らかの原因で飲水が制限される場合には、重度の高ナトリウム血症による高張性脱水を呈し重篤な転機をたどることがある。本邦における中枢性尿崩症 149 例（渴感障害なし 126 例、あり 23 例）の検討では、渴感障害を有する尿崩症患者は渴感障害のない尿崩症患者に比して 150 mEq/l 以上の高ナトリウム血症の頻度や入院を要する重症感染症の発症頻度および死亡率が有意に高かったと報告されている²⁾。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、diabetes insipidus（尿崩症）、desmopressin（デスマプレシン）、sodium concentration（ナトリウム濃度）、sodium balance（ナトリウムバランス）、hyponatremia（低ナトリウム血症）をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 1 編、PubMed より 42 編、医中誌 Web より 30 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 6 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 2 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Diabetes Insipidus"[Mesh]	7,989
#02	"Deamino Arginine Vasopressin"[Mesh]	4,197
#03	"Sodium/blood"[Mesh] OR "Hypertremia/therapy"[Mesh] OR "Hyponatremia/therapy"[Mesh]	17,656
#04	#1 AND #2 AND #3	45
#05	(Desmopressin[TIAB] OR "Arginine Vasopressin"[TIAB]) AND "diabetes insipidus"[TIAB] AND ("sodium concentration"[TIAB] OR "sodium concentrations"[TIAB] OR "sodium balance"[TIAB] OR "water deprivation test"[TIAB])	143
#06	#4 OR #5	182
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	106
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	2
#11	#7 AND "Review"[PT]	20
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	21
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	1
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	3
#15	(#13 OR #14) NOT #12	3
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	21
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	18

【引用文献】

- 1) Wald R, et al. Arch Intern Med 2010; 170: 294–302.
- 2) Arima H, et al. Endocr J 2014; 61: 143–8.

SIADH

CQ 5-1

SIADH の治療にトルバプタンを用いることは推奨されるか？

推 奨

SIADH の治療にトルバプタンを用いることを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%），エビデンスレベル：B】

【解説】

バソプレシン分泌過剰症（SIADH）は、低ナトリウム血症にも関わらずバソプレシンによる抗利尿作用が持続している病態である。SIADH の治療として、原疾患の治療、水分制限、食塩の経口摂取、3%食塩水の点滴投与、バソプレシン受容体拮抗薬が挙げられる。本邦において2020年6月にバソプレシン受容体拮抗薬であるトルバプタンが「SIADH における低ナトリウム血症の改善」に対して保険適用となり、SIADH の治療における新たな選択肢となった。本 CQ において、SIADH の治療におけるトルバプタンの有効性について検討した。対象となった文献は SIADH だけではなく、低ナトリウム血症をきたす疾患全体を対象としている場合が多く、投与量も日本におけるトルバプタン開始用量の 7.5 mg ではなく、15 mg を用いた場合が多かったため、対象患者や投与量に留意して解釈する必要がある。

低ナトリウム血症の患者に対してトルバプタンの有効性を評価した臨床試験である SALT-1 と SALT-2 を完了した被験者を対象とした非盲検長期投与試験において、111 例（心不全 33 例、肝硬変 20 例、SIADH とその他あわせて 58 例）を解析した結果、平均血清ナトリウム濃度は観察期間（平均 701 日）を通じてベースラインの 130.8 mEq/l から 135 mEq/l へ上昇した。薬剤関連有害事象は 52 例で発症し、うち 6 例で投薬中止に至った。主な有害事象は頻尿、喉の渇き、倦怠感、口渇、多飲症、多尿症であった¹⁾。

SALT-1、SALT-2 試験における SIADH 患者を対象としたサブ解析において、血清ナトリウム濃度 135 mEq/l 以下の患者 448 例に対してプラセボまたはトルバプタン 15 mg を投与（必要に応じて 60 mg まで増量）した検討の結果、ベースラインからの血清ナトリウム濃度の上昇は投与 4 日目で、対照群 0.47 ± 2.81 mEq/l に対してトルバプタン群 5.28 ± 3.35 mEq/l、投与 30 日目で対照群 1.89 ± 4.13 mEq/l に対してトルバプタン群 8.07 ± 4.55 mEq/l とトルバプタン投与群において有意な血清ナトリウム濃度の上昇を認めた。一方で、トルバプタン投与群では 5.9% において 24 時間で 12 mEq/l、48 時間で 18 mEq/l を超える血清ナトリウム濃度の上昇が認められた²⁾。

水制限が無効であった SIADH 患者に対するトルバプタンの有用性を検討した研究として、血清ナトリウム濃度 125 mEq/l 未満で SIADH と診断された入院患者のうち、24～48 時間の水制限でも改善を認めなかった 31 例に対してトルバプタン 15 mg/日を投与した結果、血清ナトリウム濃度は 117.8 ± 3.73 mEq/l から 128.7 ± 3.67 mEq/l へ上昇が認められたという報告がある³⁾。

メタアナリシスでは SIADH 患者のみを対象にした研究はなく、心不全や肝硬変患者も含めた循環血漿量が減少していない低ナトリウム血症の患者を対象としたメタアナリシスにおいて、トルバプタンを含むバソプレシン受容体拮抗薬は、プラセボに対して有意に血清ナトリウム濃度を上昇させる一方で、血清ナトリウム濃度の急速な上昇が認められる場合もあることが示されている⁴⁾。わが国で行われ

た SIADH 患者対象トルバプタン第 III 相試験ではトルバプタンの開始用量 7.5 mg の有用性が確認されたが、16 例中 1 例 (6.3%) で低ナトリウム血症の急速な上昇 (24 時間で 12 mEq/l) を認めた。この症例は、トルバプタン投与前の血清ナトリウム濃度が 119 mEq/l と最も低かった⁵⁾。これらの結果をふまえ、わが国での SIADH における低ナトリウム血症に対するトルバプタンの通常用量は 7.5 mg とし、「SIADH で血清ナトリウム濃度 125 mEq/l 未満の患者、より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する必要のある患者 (低カリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害など)、急激な循環血漿量減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量 (3.75 mg) から開始することが望ましい」との併記に至った。血清ナトリウム濃度の急速な上昇は極力避けるべきであり、より適切なトルバプタンの導入法については今後の検討課題である。

コストに関する研究として、SALT-1、SALT-2 におけるサブ解析において、SIADH 患者 110 例を解析した結果、入院日数がプラセボ群で平均 6.19 日、トルバプタン群で 4.98 日であり、医療費がプラセボ群で 9,490 ドル、トルバプタン群で 7,635 ドルであったという報告があるが⁶⁾、医療制度の差異を勘案する必要がある。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), hyponatremia (低ナトリウム血症), tolvaptan (トルバプタン), vasopressin V2 receptor antagonist (バソプレシン V2 受容体拮抗薬) をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 69 編、PubMed より 232 編、医中誌 Web より 106 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 149 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 100 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索、太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Inappropriate ADH Syndrome/therapy"[Mesh]	649
#02	"Hyponatremia/therapy"[Mesh]	2,642
#03	"Tolvaptan"[Mesh]	771
#04	"Antidiuretic Hormone Receptor Antagonists"[Mesh] OR "Antidiuretic Hormone Receptor Antagonists"[PA]	2,118
#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	421
#06	("Inappropriate ADH Syndrome"[TI] OR SIADH[TI] OR hyponatremia*[TI]) AND (tolvaptan[TIAB] OR "vasopressin V2 receptor antagonist"[TIAB])	200
#07	#5 OR #6	495
#08	#7 AND 2010:2020[DP]	337
#09	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	9
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	5
#11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	13

#12	#8 AND "Review"[PT]	124
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	131
#14	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	40
#15	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	44
#16	(#14 OR #15) NOT #13	51
#17	#8 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	143
#18	#17 NOT (#13 OR #16)	50

【引用文献】

- 1) Berl T, et al. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 705–12.
- 2) Verbalis JG, et al. Eur J Endocrinol 2011; 164: 725–32.
- 3) Humayun MA, et al. BMC Endocr Disord 2017; 17: 69.
- 4) Bhandari S, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 86: 761–71.
- 5) Arima H, et al. Endocr J 2021; 68: 17–29.
- 6) Lee MY, et al. Clin Ther 2014; 36: 1183–94.

CQ 5-2

ODS の危険因子がある場合、補正時の 1 日の血清ナトリウム濃度の上昇は 8 mEq/l 未満が推奨されるか？

推 奨

ODS の危険因子がある場合、補正時の 1 日の血清ナトリウム濃度の上昇は 8 mEq/l 未満とすることを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 94.4%），エビデンスレベル：C】

【解説】

浸透圧性脱髄症候群（ODS）は、低ナトリウム血症の急速補正によって中枢神経に脱髄病変を生じる疾患である。SIADH による低ナトリウム血症を治療する際には、急速な血清ナトリウム濃度の上昇によって ODS が惹起される危険性があるため、慎重な管理を必要とする。ODS の危険因子として、重度の低ナトリウム血症、低カリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害などが挙げられる。ODS の発症を抑止するために、血清ナトリウム濃度の上昇を 24 時間で 10 mEq/l 以下、48 時間で 18 mEq/l 以下とすることが提唱されているが、ODS の危険因子がある場合に、1 日の血清ナトリウム濃度の上昇をより小さく、8 mEq/l 未満とすることが有益かについて検討した。今回検討した文献はすべて観察研究であった。また、低ナトリウム血症の原疾患が SIADH でない患者も含まれていた。

ODS と診断された症例のうち診療情報が得られた 83 件を検討したスウェーデンの研究によると、ODS を発症した 83 例中 77 例において 24 時間の血清ナトリウム濃度の上昇が 8 mEq/l を超えていた¹⁾。

血清ナトリウム濃度 120 mEq/l 未満で入院した 1,490 例の検討によると、295 例（20%）で入院時または入院後に MRI が施行され、9 例（0.6%）に ODS の所見を認めた。うち 8 例は偶発的に発見された。ODS の所見を認めた 8 例中、5 例は beer potomania、5 例は低カリウム血症、7 例は 24 時間で 8 mEq/l を超える血清ナトリウム濃度の上昇を認めた²⁾。

ODS の症例報告 158 例の検討において、血清ナトリウム濃度の補正が緩徐（ <0.5 mEq/l/時）であった群と急速（ ≥ 0.5 mEq/l/時）であった群を比較した結果、血清ナトリウム濃度の補正が緩徐であっても ODS を発症した群においては低カリウム血症の合併頻度が高かった（緩徐補正群 49.4%、急速補正群 33.3%）と報告されている³⁾。

肝移植患者も ODS の高リスク群とされているが、肝移植を施行した 1,437 例の検討において、4 例（0.28%）が ODS と診断され、そのうち 3 例においては移植前 1 ヶ月以内に、残りの 1 例は術後に 8 mEq/l/日を超える血清ナトリウム濃度の上昇が認められたと報告されている⁴⁾。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、osmotic demyelination syndrome（浸透圧性脱髄症候群）、central pontine myelinolysis（橋中心性髄鞘崩壊症）、risk factor（危険因子）、rate of correction（補正速度）、overcorrection（過剰補正）をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 3 編、PubMed より 82 編、医中誌 Web より 22 編の論文が検索され、抄録

査読による一次スクリーニングで 22 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 15 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Inappropriate ADH Syndrome/therapy"[Mesh]	649
#02	"Hyponatremia/therapy"[Mesh]	2,642
#03	"Demyelinating Diseases"[Mesh]	104,631
#04	"Sodium/blood"[Mesh]	15,167
#05	(#1 OR #2) AND #3 AND #4	64
#06	("Inappropriate ADH Syndrome"[TIAB] OR SIADH[TIAB] OR hyponatremia*[TIAB]) AND ("demyelination syndrome"[TIAB] OR "demyelinating syndrome"[TIAB] OR "demyelination disease"[TIAB] OR "demyelinating disease"[TIAB] OR "demyelination diseases"[TIAB] OR "demyelinating diseases"[TIAB] OR "Central Pontine Myelinoclasia"[TIAB] OR "Central Pontine Myelinolysis"[TIAB] OR "Extrapontine Myelinolysis"[TIAB] OR "Extrapontine Myelinolyses"[TIAB]) AND ("meq l"[TIAB] OR correction[TIAB] OR overcorrection[TIAB])	399
#07	#5 OR #6	437
#08	#7 AND 2010:2020[DP]	212
#09	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	1
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	3
#11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	3
#12	#8 AND "Review"[PT]	44
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	44
#14	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	3
#15	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	6
#16	(#14 OR #15) NOT #13	4
#17	#8 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	47
#18	#17 NOT (#13 OR #16)	34

【引用文献】

- 1) Aegisdottir H, et al. Acta Neurol Scand 2019; 140: 342–9.
- 2) George JC, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13: 984–92.
- 3) Pham PMT, et al. Clin Exp Nephrol 2015; 19: 489–95.
- 4) Park M, et al. Exp Clin Transplant 2019; 17: 540–5.

CQ 5-3

重篤な中枢神経症状を呈する SIADH において、3%食塩水による治療は生命予後の改善に有効か？

推 奨

重篤な中枢神経症状を呈する SIADH において、3%食塩水による治療を提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%），エビデンスレベル：D】

【解説】

低ナトリウム血症は緩徐に進行した場合は症状を認めないことが多いが、低ナトリウム血症が重度か、急速に進行した場合には、倦怠感、食欲低下、意識障害などの中枢神経症状を呈する。血清ナトリウム濃度が 120 mEq/l 以下で中枢神経系症状を伴うなど速やかな治療を必要とする場合は、3%食塩水を点滴で投与する。本 CQ においては 3%食塩水投与による血清ナトリウム濃度の補正が生命予後の改善に有効であるかを検討した。解析対象となった文献はいずれも血清ナトリウム濃度の上昇や中枢神経症状の改善などを指標に報告されており、生命予後を評価した研究は認めなかった。

バソプレシンの作用過剰による急性の低ナトリウム血症によって中枢神経障害を呈した患者の解析において、高張食塩水の急速間欠投与群 22 例、緩徐持続投与群 28 例を比較した結果、いずれの群においても 24 時間後の血清ナトリウム濃度に差はなかったが、急速間欠投与群においては、6 時間における血清ナトリウム濃度の上昇が有意に高く（急速間欠投与群 6 mEq/l、緩徐持続投与群 3 mEq/l）、Glasgow coma scale の有意な改善（急速間欠投与群 3 例、緩徐持続投与群 1 例）が認められた。一方で急速間欠投与群においては、過剰補正の治療のためにブドウ糖液やデスマプレシン投与を要した頻度が高かった。いずれの群においても浸透圧性脱髄症候群の発症は認めなかった¹⁾。

救急外来における血清ナトリウム濃度 125 mEq/l 以下で神経学的症状を有する 178 例に対する多施設共同前向きランダム化比較研究において、3%食塩液の急速間欠投与と緩徐持続投与を比較した結果、血清ナトリウム濃度 12~18 mEq/l を超える過剰補正の頻度に有意差は認めなかったが（急速間欠投与群 17.2%、緩徐持続投与群 24.2%）、急速間欠投与群では血清ナトリウム濃度の再降下療法の頻度が低かった（急速間欠投与群 41.4%、緩徐持続投与群 57.1%）²⁾。一方、過剰補正に関する結果は文献 1 と異なっており、血清ナトリウム濃度の上昇効果や症状の改善において両群に有意差はなかった²⁾。また、急速間欠投与群は、緩徐持続投与群と比較して、5~9 mEq/l に設定した目標血清ナトリウム濃度上昇に 1 時間以内に達した割合が高かった（急速間欠投与群 32.2%、緩徐持続投与群 17.6%）と報告されている²⁾。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), hyponatremia (低ナトリウム血症), neurological symptom (中枢神経症状), hypertonic saline (高張食塩水), prognosis (予後) をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 5 編、PubMed より 58 編、医中誌 Web より 29 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 18 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 15 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Inappropriate ADH Syndrome"[Mesh]	2,714
#02	"Hyponatremia"[Mesh]	9,458
#03	"Saline Solution, Hypertonic"[Mesh]	5,692
#04	"Neurologic Manifestations"[Mesh] OR "Central Nervous System Diseases"[Mesh]	2,423,466
#05	(#1 OR #2) AND #3 AND #4	213
#06	("Inappropriate ADH Syndrome"[TI] OR SIADH[TI] OR hyponatremia*[TI] OR hyponatraemia*[TI]) AND hypertonic[TW] AND saline[TW] AND ("neurological symptom"[TIAB] OR "neurological symptoms"[TIAB] OR "clinical symptoms"[TIAB])	21
#07	#5 OR #6	226
#08	#7 AND 2010:2020[DP]	96
#09	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	7
#12	#8 AND "Review"[PT]	31
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	35
#14	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	2
#15	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	6
#16	(#14 OR #15) NOT #13	4
#17	#8 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	32
#18	#17 NOT (#13 OR #16)	19

【引用文献】

- 1) Garrahy A, et al. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 3595–602.
- 2) Baek SH, et al. JAMA Intern Med 2021; 181: 81–92.

先天性腎性尿崩症

CQ 6-1

先天性腎性尿崩症の診断において、遺伝学的検査は推奨されるか？

推 奨

先天性腎性尿崩症と臨床診断される患者において、遺伝学的検査を施行することを推奨する。

【推奨の強さ：強（合意率 100%）、エビデンスレベル：C】

【解説】

先天性腎性尿崩症は、腎集合管におけるバソプレシン抵抗症によって多飲・多尿をきたす稀な先天性疾患である。バソプレシン抵抗症の機序として、90%がバソプレシン2型（V2）受容体の機能喪失性変異により、X連鎖性潜性（劣性）形式で発症する。残り10%弱が水チャネルであるアクアポリン2のホモあるいは複合型ヘテロ機能喪失性変異による常染色体潜性（劣性）形式で発症し、稀に常染色体顕性（優性）形式で発症することもある。

先天性腎性尿崩症患者に対して、早期からの適切な治療介入により合併症を予防することは重要である。本CQを、遺伝学的検査による診断率の上昇および治療開始年齢の低下をアウトカムとして検討したが、適切な論文は検索されなかった。本CQに関するRCTは、患者予後を考慮するとデザインすることが困難であり、遺伝子学的検査の推奨や診断率上昇・治療開始年齢低下につながる内容はエキスパートオピニオンの域を出ない^{1,2)}。また、多数の総説が少数のグループから報告されている点も注意が必要である。V2受容体遺伝子変異のうち、p.D85N, p.V88M, p.R106Cといった変異ではデスマプレシン（DDAVP）が臨床的に有効であるなど³⁾、遺伝子変異毎の未承認薬を含む薬剤の反応性について多数報告されており、将来的な治療法の決定に有用な可能性はあるが、同様にエキスパートオピニオンにとどまる。

先天性腎性尿崩症における遺伝学的検査の意義として、1)発端者の確定診断と適切な治療介入および2)血縁者の確定診断が挙げられる。1)に関しては、心因性多飲症との鑑別が困難な軽症の先天性腎性尿崩症を確定診断できる可能性がある⁴⁾。また、遺伝形式が明確になる可能性がある。2)に関しては、出生直後から適切な治療介入が可能となるよう出生前診断を推奨するエキスパートオピニオンもある^{1,2,5)}。先天性腎性尿崩症に対して、現時点では非特異的な治療法しかないが、確定診断によって治療介入が可能となるため、発端者の遺伝学的検査がデメリットになる場面は想定しにくい。遺伝学的検査は、慎重な遺伝カウンセリングの下に行われる必要があるが、それ以外の負担は大きくなく、エビデンスレベルとしては非常に弱い上記推奨文とした。ただし本邦では、本疾患に関する出生前診断は基本的に認められていない。

本CQに関する将来の課題として、遺伝学的検査による診断率の上昇および治療開始年齢の低下をアウトカムとすると、疾患自体の稀少さや患者予後を考慮した倫理的側面もあり、RCTを計画することは困難と考えられる。一方で、未診断例での合併症の報告や疾患鑑別のために遺伝学的検査を用いた症例報告も存在し、上記アウトカムに関する後ろ向きコホート研究は検討が必要である。DDAVPへの治療反応性は遺伝子変異ごとに異なることが報告されているが、症例報告にとどまる。また変異毎に薬剤

への反応性や新たな治療戦略が検討されており，それらが臨床的に応用される段階となれば，遺伝学的検査自体が効果的な治療法の選択に有用となる可能性がある．遺伝子変異ごとに層別化した介入研究が必要となる．

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で, nephrogenic diabetes insipidus (腎性尿崩症), congenital/familial (先天性/家族性), genetic testing (遺伝学的検査) をキーワードとして用い, 検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした.

The Cochrane Library より 2 編, PubMed より 8 編, 医中誌 Web より 31 編の論文が検索され, 抄録査読による一次スクリーニングで 40 編の論文が抽出された. さらに, 二次スクリーニングとして 8 編の論文を選択した. また, 上記の検索に含まれなかった先天性腎性尿崩症患者の遺伝学的検査結果と長期予後を検討した後ろ向き多施設横断研究についての論文 1 編と先天性腎性尿崩症のレビュー 1 編を追加した.

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Diabetes Insipidus, Nephrogenic/congenital"[Mesh]	34
#02	"Diabetes Insipidus, Nephrogenic/genetics"[Mesh]	317
#03	"Diabetes Insipidus, Nephrogenic/diagnosis"[Mesh] AND ("Genetic Testing"[Mesh] OR "Genetic Predisposition to Disease"[Mesh])	4
#04	#1 AND (#2 OR #3)	21
#05	("Nephrogenic Diabetes Insipidus"[TIAB] OR NDI[TIAB]) AND (hereditary[TIAB] OR congenital[TIAB] OR familial[TIAB]) AND ("genetic testing"[TIAB] OR (genetic[TIAB] AND causes[TIAB]))	25
#06	#4 OR #5	43
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	24
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#11	#7 AND "Review"[PT]	7
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	7
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	0
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	0
#15	(#13 OR #14) NOT #12	0

#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR ("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	2
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	1

【引用文献】

- 1) Morello JP, et al. Annu Rev Physiol 2001; 63: 607–30.
- 2) Bockenhauer D, et al. Curr Opin Pediatr 2017; 29: 199–205.
- 3) Yamashita S, et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2016; 29: 591–6.
- 4) Fujimoto M, et al. Yonago Acta Med 2014; 57: 85–91.
- 5) Bichet DG, et al. Eur J Endocrinol 2020; 183: R29–40.

CQ 6-2

先天性腎性尿崩症の治療において、サイアザイド系利尿薬は推奨されるか？

推 奨

先天性腎性尿崩症の治療において、サイアザイド系利尿薬を使用することを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%），エビデンスレベル：D】

【解説】

先天性腎性尿崩症は、バソプレシン（AVP）2型（V2）受容体の異常やアクアポリン2（AQP2）の異常などに起因して、腎臓でAVPに対する抵抗性を呈する疾患であり、多尿とそれに伴う症状・症候を呈する疾患である。AVPが不足する中枢性尿崩症に比してAVP作用を介した治療が困難であり、多尿に対して減塩・サイアザイド系利尿薬・非ステロイド性抗炎症薬などを組み合わせた治療が一般的に行われている。

2000年以降にサイアザイド系利尿薬の効果を報告した論文は本邦での横断研究のみであった。それ以前にさかのぼっても、症例数の多いRCTはなく、一例報告または数例程度の症例集積報告が少数確認できるのみであった。そこから、症例集積研究を4編採用した。有効性を報告した論文の多くは減塩や他剤併用下で検討され、尿量減少効果は期待できるものの、推奨されるナトリウム摂取量やサイアザイド系利尿薬の用法用量および期待できる尿量の減量幅については明確ではない。エビデンスは弱いと考えられ、上記推奨文とした。以下、参照した論文の詳細を記す。

サイアザイド系利尿薬の使用は初期の報告では、1962年に3例の先天性腎性尿崩症（変異解析なし）で1日のナトリウム摂取量85 mEq（各々1.6 mEq/kg, 3.5 mEq/kg, 3.4 mEq/kgに相当）の減塩にヒドロクロロチアジド（HCTZ）併用で尿量が23%減少したと報告されており、さらに厳格な減塩〔2例は1日のナトリウム摂取量9 mEq（各々0.17 mEq/kg, 0.37 mEq/kgに相当）、残り1例は1日のナトリウム摂取量50 mEq（2.0 mEq/kgに相当）〕で、尿量が59%減少したと報告されているが、統計学的有意差などの言及はない¹⁾。また、1985年には2例（兄弟）の先天性腎性尿崩症患者（変異解析なし）に対する治療効果が報告されている²⁾。1日のナトリウム摂取量1 mEq/kgと減塩した上で、12歳の弟はHCTZ 25 mgを1日2回内服で、12時間の尿量が4,680 mlから1,830 mlへ減少し、さらにアミロライド併用で1,440 mlとなった。19歳の兄はHCTZ 25 mgを1日3回内服で、24時間の尿量は13,250 mlから5,540 mlへ減少し、さらにアミロライド併用で4,210 mlとなった。結論として、統計学的有意差の言及はないが、1日のナトリウム摂取量1 mEq/kgの減塩とHCTZで57.3%尿量が減少したと報告されている。1994年には、先天性腎性尿崩症の兄弟例の2家系において（2例の完全型先天性腎性尿崩症、2例の部分型先天性腎性尿崩症の合計4例、変異解析なしだが家族歴からX連鎖性先天性腎性尿崩症）、HCTZ 2 mg/kg/dayを1日2回に分けて内服で25%の尿量減少（ $p < 0.01$ ）、インドメタシン併用でさらに17%の尿量減少が報告されている³⁾。1998年にはAQP2の変異による先天性腎性尿崩症9例のうち8例で、減塩（low sodium dietとあるが詳細不明）とHCTZ 12.5 mgを1日2回で31%の尿量減少（ $p < 0.05$ ）を認め、さらにイブプロフェン併用で38%の尿量減少（ $p < 0.05$ ）を認めたと報告されている⁴⁾。

2014年に報告された本邦での横断研究では、120例の先天性腎性尿崩症患者のうち110例がサイアザイド系利尿薬の効果があつたとの回答であった（有効であると判定する基準の記載無し）⁵⁾。腎・尿

路系の合併症は多尿によるものと考えられているが、173例の腎性尿崩症（先天性143例、後天性30例）のうち、73例（43%）で腎・尿路系の合併症の報告があり、先天性と後天性の腎性尿崩症で同合併症の頻度に差はなかった（ $p=0.536$, Fisher's exact test）。先天性腎性尿崩症では後天性腎性尿崩症と比較して腎・尿路系の合併症の中でも水腎症や水尿管が多かったが（ $p=0.0454$, Fisher's exact test）、サイアザイド系利尿薬による腎・尿路系の合併症への影響については言及されていない。

以上まとめると、これまでの報告ではナトリウム摂取量やサイアザイド系利尿薬（報告上はHCTZ）の用法用量については一定しておらず、尿量の減少幅もばらつきが大きく、HCTZ単独の効果についても明確ではない。

希少疾患がゆえにRCTを組むことは困難であるが、本CQに関する将来の課題として、レジストリ研究などである程度の症例数を確保できれば、サイアザイド系利尿薬と非使用のクロスオーバー試験を実施することで尿量・排尿回数変化の治療効果判定を行うことができる。ただし、減塩や他剤併用の影響を除外するため同一条件での試験が望ましい。また、サイアザイド系利尿薬での治療は減塩と併用するとされているが、減塩の程度や目標とすべき尿量など明確でない点も多く、治療を行った場合の目標についても検討が必要である。さらに、サイアザイド系利尿薬による腎・尿路系の合併症への影響についても長期間の観察研究を行うことも必要である。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、nephrogenic diabetes insipidus（腎性尿崩症）、congenital/familial（先天性/家族性）、thiazides（サイアザイド）、diuretics（利尿薬）をキーワードとして用い、検索期間は2010年1月から2020年12月とした。

The Cochrane Library より1編、PubMed より19編、医中誌 Web より21編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで39編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして1編の論文を選択した。また、上記の検索に含まれなかったHCTZを使用した症例集積研究についての2010年以前の論文4編を追加した。

PubMed 文献検索式（2021年5月16日検索、太字は検索された文献）

No.	検索式	検索件数
#01	"Diabetes Insipidus, Nephrogenic/congenital"[Mesh]	34
#02	"Diabetes Insipidus, Nephrogenic/therapy"[Mesh]	175
#03	"Thiazides"[Mesh] OR "Diuretics"[Mesh] OR "Diuretics"[PA]	86,121
#04	#1 AND #2 AND #3	6
#05	("Nephrogenic Diabetes Insipidus"[TIAB] OR NDI[TIAB]) AND (hereditary[TIAB] OR congenital[TW] OR familial[TIAB]) AND (thiazide*[TIAB] OR Diuretic*[TIAB] OR antidiuretic*[TIAB] OR (cause[TIAB] AND treatment[TIAB]))	116
#06	#4 OR #5	119
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	48
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0

#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#11	#7 AND "Review"[PT]	17
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	17
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	0
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	0
#15	(#13 OR #14) NOT #12	0
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR ("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	3
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	2

【引用文献】

- 1) Earley LE, et al. J Clin Invest 1962; 41: 1988–97.
- 2) Alon U, et al. Am J Nephrol 1985; 5: 9–13.
- 3) Jakobsson B, et al. Acta Paediatr 1994; 83: 522–5.
- 4) Hochberg Z, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 49: 39–44.
- 5) Fujimoto M, et al. Yonago Acta Med 2014; 57: 85–91.

CQ 6-3

先天性腎性尿崩症において、早期の診断および治療介入は予後の改善に関連するか？

推 奨

先天性腎性尿崩症において、早期の診断および治療介入により予後が改善する。

【推奨の強さ：強（合意率 100%）、エビデンスレベル：D】

【解説】

先天性腎性尿崩症は、幼少時期からの著明な脱水を繰り返すことによる成長障害、神経発達症（注1）、多尿による腎・尿路系合併症（巨大膀胱、神経因性膀胱、水腎症、慢性腎臓病）などの重篤な合併症を引き起こす。早期の診断および治療介入による尿量の軽減と脱水症の予防が合併症の回避に有用であるかを、身長増加、神経発達症の減少、腎臓・尿路系合併症の減少をアウトカムとして後ろ向き観察研究5論文を検討した（表1）。群間比較や多変量解析はなされておらず、介入と対照によるアウトカムの差は解析されていない。今後も、早期に治療介入しないという対照をとった研究は倫理的に行えず、エビデンスの強い研究は出てこないであろう。しかし、合併症回避の観点から早期診断・治療がもたらすメリットが大きいことは明白であり、実際にエキスパートによる総説でもその重要性が説かれていることから¹⁾、エビデンスレベルは非常に弱いを上記推奨文とした。

早期に治療介入しないという対照をとる研究の代替として、①早期に診断・治療介入が困難であった当時の研究（ヒストリカルコントロール）との比較、②診断・治療開始時の年齢と予後との比較、③縦断研究における診断・治療開始時の年齢と治療介入前後の比較、④家系内の同一変異を有する患者に対する治療介入（時期）による比較、などが考えられる。上記5論文をベースとして、成長障害、神経発達症、腎臓・尿路系合併症の観点から早期診断と治療介入による予後について解説する。

早期治療介入による成長への影響を考える上で、後ろ向きではあるが単施設・多施設研究が参考になる（表1）。しかし、診断・治療開始時の年齢が予後に及ぼす影響を比較した研究はない。仮にそのような研究があったとしても、軽症の先天性腎性尿崩症では心因性多飲症との鑑別が困難なため診断が遅れる可能性が高く、結果の解釈には注意が必要である。治療前後の体重と身長を比較した研究として、診断時（年齢の中央値：4.2ヶ月）には体重/身長が $-2SD$ 以下の割合が70%/71%であったのに対し、最終診察時（年齢の中央値：72.3ヶ月）には、29%/38%まで改善したという報告がある²⁾。一方で、診断時（年齢の中央値：0.6歳）と最終診察時（年齢の中央値：9.5歳）の体重と身長の standard deviation scores (SDS) とを比較して、体重はキャッチアップしたが（ -2.1 から $+0.2$ まで改善）、身長はキャッチアップはみられなかった（ -1.1 から -0.9 ）という報告もある³⁾。さらに、過去最大規模の先天性腎性尿崩症後ろ向き研究では、成人先天性腎性尿崩症患者において（ $n=110$ ）、肥満の割合（BMI >30 ）が健常人と比較して有意に高く（41% vs 16%）、平均身長は健常人と同等（SDS -0.3 ）であったとされている⁴⁾。本研究からは、早期診断・治療により明らかな成長障害はみられなくなっているといえる。

早期治療介入による神経発達への影響を考える上で、ヒストリカルコントロールが参考になる。しかし、70–90%で神経発達症を認めるという総説⁵⁾がある一方で、多くの児で重度の神経発達症は認めなかったとする比較的古い報告もあり⁶⁾、対象とする神経発達症の重症度の違いや publication bias が大き

いと思われる。本邦での全国調査（診断時先天性腎性尿崩症は143人）では、神経発達症は14%（重症は3人）に認めている⁷⁾。本研究における先天性腎性尿崩症患者全体の診断時年齢の中央値は2ヶ月であるのに対し、神経発達症群の診断時年齢の中央値は、有意差はないが0.5~2歳と遅い傾向にあり、診断の遅れが神経発達に影響した可能性も否定はできない。また、表1に挙げた最近の後ろ向き研究の中には、神経発達症について言及していない研究もあり^{2,8)}、早期診断・治療によって重度の神経発達症が回避できている可能性が高い。頭蓋内石灰化は繰り返す高張性脱水により引き起こされると考えられており、以前は重度の神経発達症の指標として本邦でも用いられたが⁹⁾、最近では報告数が減少している⁸⁾。

神経発達症の中で軽度なものについては、17人中8人が注意欠如・多動症（ADHD）であったという古い報告がある（この報告では17人中2人が重度の神経発達症⁶⁾。一方で、最近の後ろ向き研究ではADHDは16~18%と報告されており^{3,4)}、早期診断・治療によりADHDについても減少している可能性がある。しかし、ADHDは主治医に認識されず診断されていないケースも想定されることから、過小評価されている可能性もある。

長期にわたる後ろ向き研究において腎臓・尿路系合併症は20~40%に併発し、多尿に由来すると考えられている（表1）。多尿に対する治療介入として、診断当初はほとんどの患者で塩分制限、サイアザイド系利尿薬が投与され、尿量減少に有効と判断されている^{7,8)}。しかし、10代以降は治療アドヒアランスの問題で内服を中止するケースが増えてくる^{3,4)}。同一変異を有する同胞における治療アドヒアランスの違いが腎臓・尿路系合併症発症の違いにつながった可能性を示唆する報告があるが⁸⁾、ときに同一家系内でも先天性腎性尿崩症の重症度が異なることはよく知られており、解釈に注意が必要である。一方で、薬剤を中止する前から腎臓・尿路系合併症を発症していたとする報告もあり³⁾、現在行われている治療では、早期治療介入による腎臓・尿路系合併症の予防については困難な可能性がある。

先天性腎性尿崩症は全国で200人程度の希少疾患であり、レジストリ研究などで症例数を確保し、縦断的な研究を行うことで、早期の診断および治療介入による予後改善効果を検討することが今後の課題と言える。その際、軽症の先天性腎性尿崩症患者については、軽症であるがゆえに診断が遅れる可能性があり、診断・治療介入時の年齢と予後について、結果の解釈に注意が必要である。また、海外においてはカリウム保持性利尿薬としてアミロライド、非ステロイド性抗炎症薬としてインドメタシンが最も使用されているが、本邦においては、いずれの内服薬も処方できないことに注意が必要である。

母乳不足による新生児高浸透圧性脱水（母乳性高ナトリウム血症）は、先天性腎性尿崩症と病態が類似する疾患である。脱水・発熱などの症状に加え、重症例においては神経学的後遺症を合併するなど共通項が多い。日本では、欧米と比較し本疾患の発症頻度が少ないが、その背景には体重を頻回に測定し早期診断・治療介入を実践できている日本の医療体制がある。先天性腎性尿崩症は希少疾患ゆえにエビデンスの構築が困難であり、より患者数の多い他疾患の治療指針を参考にすることも一つの方策である。

（注1）神経発達症：発達障害、知的障害に替わる言葉として、DSM-5とICD-11で定義された用語で、小児神経・発達分野で積極的な使用が推奨されている。DSM-5では「知的障害、発達遅滞、コミュニケーション障害、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動性障害、学習障害、チックなどの運動障害など、広範な症候を含む概念」と定義されている。本項では主に精神発達障害を指す。

表 1 先天性腎性尿崩症に対する代表的な後ろ向き観察研究

文献番号	文献	先天性腎性尿崩症患者数 遺伝学的背景	診断時の年齢 (中央値)	観察期間 最終診察時年齢 (中央値)
7)	Fujimoto M et al. 2014	143 人 87 人が遺伝学的検査施行 AVPR2 (65 人) (22 人は軽度) AQP2 (8 人) 不明 (14 人) 男性 87% ※後天性 30 人	2.0 ヶ月 ※ 1 歳までの診断 69%	
3)	Sharma S et al. 2019	36 人 AVPR2 (26 人) AQP2 (7 人) 不明 (3 人)	0.6 歳 (0.01–9) ※ 1 歳までの診断 64%	9.5 年 (0.8–16.8) 最終診察時年齢 11.9 歳 (0.8–17)
2)	D'Alessandri-Silva C et al. 2020	66 人 (16 施設) AVPR2 (34 人) AQP2 (4 人) 男性 89%, 白人 67%	4.2 ヶ月 (1.1–9.8)	最終診察時年齢 72.3 ヶ月 (40.9–137.2)
8)	Atmis B et al. 2020	19 人 (16 家系) AVPR2 (6 人) AQP2 (13 人) 女性 5 人は AQP2 異常 血族結婚多い	3 ヶ月 (1–11)	5 年 (1–19)
4)	Lopez-Garcia, SC et al. 2020	315 人 (22 か国) 86% が遺伝学的検査施行 AVPR2 (84%) AQP2 (16%) 男性 84%, 成人 35%	0.6 歳 (0.0–60) ※ 42% が 1 歳以後に診断 ※ 6% は成人以後に診断 (女性、軽症型、GDP が低い国)	最終診察時年齢 14 歳 (0.1–70)

表 1 先天性腎性尿崩症に対する代表的な後ろ向き観察研究 (つづき)

文献番号	治療	成長障害	神経発達症	腎臓・尿路系合併症
7)	サイアザイド系利尿薬：92%で有効 DDAVP：6%で有効 低ナトリウム食：65%で有効 その他、K 保持性利尿薬、NSAIDs、カリウム製剤など		神経発達症 (0.5–2.0 歳で先天性腎性尿崩症の診断) 診断時：8 人 (6%) 観察時：20 人 (14%) (3 人重症)	73 人 (42%) ※後天性 30 例含む CKD 11 人 ※後天性 30 例含む
3)	診断時 サイアザイド系利尿薬 (100%) ※中央値 14 歳 (5–17) で 8 人が中止 NSAIDs (84%) ※中央値 12 歳 (4–16) で無効の判断で 10 人が中止 カリウム製剤 (19%) カリウム保持性利尿薬 (11%) 2 歳まで胃薬による管理 (24%)	体重 SDS の中央値 –2.1 から +0.2 まで改善 身長 SDS 中央値 –1.1 から –0.9 と有意な改善なし	頭蓋内石灰沈着：評価無し 重度の神経発達症：1 人のみ (7ヶ月の診断時点から) 注意欠如・多動症：5 人 (18%)	15 人 (42%) eGFR 平均 81, 片腎の 1 人を除き CKD G1 ~ 2
2)	診断時 サイアザイド系利尿薬 (74%) カリウム保持性利尿薬 (67%) NSAIDs (42%) 2 歳まで胃薬による管理 (36%)	診断時 体重/身長 ≤ –2SD 70%/71% 最終診察時 29%/38%まで改善	神経発達症：記載なし	23 人 (37%) CKD G2 以上： 18 人 (30%)
8)	診断時 サイアザイド系利尿薬 カリウム保持性利尿薬 NSAIDs (上記全員)	診断時 身長 ≤ –2SD： 47.3% 最終診察時 体重/身長は box plot により詳細不明	神経発達症：記載なし 頭蓋内石灰沈着：1 人 (5.3%)	神経因性膀胱に対する 間欠導尿： 4 人 (21%) ※ 4 人とも治療へのアドヒアランス不良 ※同じ AQP2 変異を有する女性 2 人はアドヒアランス良く、腎・尿路系合併症なし CKD G2：1 人 (5.3%)
4)	最終診察時 サイアザイド系利尿薬 (67%) カリウム保持性利尿薬 (35%) NSAIDs (31%) 薬剤内服率 小児 (85%)、成人 (54%) 中央値 2 歳 (1.0–3.8) まで胃薬による管理	成人：身長の平均 SDS –0.39 (±1.0) ※ > –2SDS を正常と定義し、最終平均成人身長は正常と判断 (最終診察時の身長 ≤ –2SDS は 12.6%) 成人：BMI > 30 が 41% (ヨーロッパの平均 16%)	神経発達症： 全体 36% (n=178), 成人で 41% 注意欠如・多動症： 16% ※原因となる遺伝子異常、治療薬と関連なし 重度の神経発達症 (Intellectual disability)： 9% (n=16) ※診断時の年齢とは関連なし	266 人 (45%) 水腎 34%, 膀胱機能不全 23%, 両方 12% CKD G2 以上：32% (小児), 48% (成人)

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で, nephrogenic diabetes insipidus (腎性尿崩症), congenital/familial (先天性/家族性), early diagnosis (早期診断), prognosis (予後) をキーワードとして用い, 検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした.

The Cochrane Library より 16 編, PubMed より 25 編, 医中誌 Web より 1 編の論文が検索され, 抄録査読による一次スクリーニングで 8 編の論文が抽出された. さらに, 二次スクリーニングとして 4 編の論文を選択した. また, 上記の検索に含まれなかった本邦における腎性尿崩症に対する全国調査の報告論文 1 編と, 成人先天性腎性尿崩症も多く含む過去最大の後ろ向き研究 1 編を追加した.

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 2 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Diabetes Insipidus, Nephrogenic/diagnosis"[Mesh] OR "Diabetes Insipidus, Nephrogenic/therapy"[Mesh]	272
#02	"Early Diagnosis"[Mesh] OR "Early Medical Intervention"[Mesh] OR early[TIAB]	1,634,787
#03	"Prognosis"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR "Quality of Life"[Mesh]	2,125,867
#04	#1 AND #2 AND #3	1
#05	("Nephrogenic Diabetes Insipidus"[TIAB] OR NDI[TIAB]) AND (prognos*[TIAB] OR prevention[TIAB]) AND (early[TIAB] OR "long-term"[TIAB])	34
#06	#4 OR #5	35
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	28
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	1
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	1
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	1
#11	#7 AND ("Review"[PT] OR review[TIAB])	8
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	9
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	3
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	5
#15	(#13 OR #14) NOT #12	6
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	16
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	10

【引用文献】

- 1) Bichet DG, et al. Eur J Endocrinol 2020; 183: R29–40.
- 2) D'Alessandri-Silva C, et al. Front Pediatr 2020; 7: 550.
- 3) Sharma S, et al. Clin Kidney J 2019; 12: 180–7.
- 4) Lopez-Garcia SC, et al. Nephrol Dial Transplant 2020: gfaa243.
- 5) Sands JM, et al. Ann Intern Med 2006; 144: 186–94.
- 6) Hoekstra JA, et al. Am J Med Genet 1996; 61: 81–8.

- 7) Fujimoto M, et al. *Yonago Acta Med* 2014; 57: 85–91.
- 8) Atmis B, et al. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020 doi: 10.1515/jpem-2019-0529. Online ahead of print.
- 9) Tohyama J, et al. *Neuroradiology* 1993; 35: 553–5.

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍

CQ 7-1

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍において、妊孕性獲得のための治療として外科治療は推奨できるか？

推 奨

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍において、妊孕性獲得のための治療として外科治療を行うことを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%）、エビデンスレベル：D】

【解説】

本項の下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍は機能性腫瘍を指し、性ホルモン分泌亢進に伴う症候をきたす病態である（ゴナドトロピン細胞由来の下垂体腫瘍〔腺腫〕は臨床的に非機能性腫瘍として見つかることが多いが、本項では非機能性腫瘍は対象外とする）。症候は発症年齢・性別により異なり、成人男性では、精巣腫大、性腺機能異常がみられ、閉経前の成人女性では、月経異常、不妊、乳汁分泌、卵巣過剰刺激症候群がみられる。小児期（女兒）では思春期早発症がみられることがある。画像検査にて視床下部・下垂体に腫瘍性病変がみられ、内分泌検査ではゴナドトロピン分泌過剰（FSH 高値、LH 低値～正常値）および性ホルモン高値がみられる。

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍に対する治療の第一選択は経蝶形骨洞の下垂体腫瘍摘出術である¹⁾。ドパミン作動薬、ソマトスタチンアナログなどの有効性を示した報告も散見されるが、本邦で保険適用のある薬物療法はない。残存腫瘍がみられ再手術が難しい症例に対しては放射線療法が行われる。

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍に対する外科治療により、性ホルモン分泌亢進の改善が得られることが報告されている¹⁻³⁾。妊孕性獲得のための治療として外科治療の有効性を示した論文はみられないが、外科治療後に妊娠が確認された症例報告は散見される。1997年より2014年にかけて米国の単施設で診療された下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍7例（男性5例、女性2例）を対象とした解析では、全例に対して経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術を実施された結果、6例で寛解が得られ、そのうち1例（女性）では妊娠が確認された²⁾。また、フランスの単施設で診療された下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍2例（女性2例）の症例報告では、経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術を実施された結果、2例ともに寛解が得られ、そのうち1例で妊娠が確認された³⁾。

以上のように、下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍に対する治療の第一選択は外科治療であるが、妊孕性獲得のための治療としての有効性を示すエビデンスがあるとは言えない。ただし、外科治療により寛解が得られ、妊娠が確認された症例報告も散見されるため、妊孕性獲得のための治療として有効である可能性がある。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で, pituitary neoplasms (下垂体腫瘍), therapy (治療), surgery/surgical procedure (外科手術), functioning gonadotroph adenoma (機能性ゴナドトロピン産生腫瘍)

瘍) をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

PubMed より 23 編、医中誌 Web より 14 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 11 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 7 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Pituitary Neoplasms/surgery"[Mesh]	8,049
#02	"Pituitary Neoplasms/therapy"[Mesh] AND "Surgical Procedures, Operative"[Mesh]	5,059
#03	"Gonadotrophs"[Mesh]	669
#04	(#1 OR #2) AND #3	15
#05	functioning[TIAB] AND gonadotroph*[TIAB] AND adenoma*[TIAB] AND (surgery[TIAB] OR surgical[TIAB] OR operati*[TIAB])	56
#06	#4 OR #5	67
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	37
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	1
#11	#7 AND "Review"[PT]	13
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	13
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	0
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	2
#15	(#13 OR #14) NOT #12	1
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	12
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	9

【引用文献】

- 1) Ntali G, et al. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 4423–33.
- 2) Cote DJ, et al. Neurosurgery 2016; 79: 823–31.
- 3) Graillon T, et al. Ann Endocrinol (Paris) 2019; 80: 122–7.

中枢性思春期早発症

CQ 8-1

低身長で思春期発来した中枢性思春期早発症において、現行の中枢性思春期早発症の診断基準に沿った診断、治療は推奨されるか？

推奨

低身長で思春期発来した中枢性思春期早発症において、現行の中枢性思春期早発症の診断基準に沿った診断、治療を提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%），エビデンスレベル：D】

【解説】

中枢性思春期早発症の治療目的は、二次性徴が進行するのを抑制し、心理社会的問題が起きないようにすること、成人身長予後を改善することが挙げられる。ただし、とりわけ成人身長の改善効果については極めて個人差が大きい。

成人身長は思春期開始時身長と強く相関し、無治療の低身長（男子 135 cm 未満，女子 132.5 cm 未満）で思春期が発来した児では、成人身長が男女それぞれ 160 cm，150 cm に達しないと報告されている¹⁾。中枢性思春期早発症の主症候は、男児では 9 歳未満での精巣，陰茎，陰囊の明らかな発育，10 歳未満での陰毛発生，11 歳未満での腋毛，ひげの発生や声変わりの出現，女児では 7 歳 6 ヶ月未満での乳房発育，8 歳未満での陰毛発生，10 歳 6 ヶ月未満での初経，であるが、低身長のうちに二次性徴が発来して進行してしまうと、成人身長が低身長に終わってしまうことから、主症状発現以前の身長が -1SD 以下のものは、年齢基準を 1 歳高くした条件で治療上は確実例と同等に扱うことができる、と記載されている。しかしその条件の根拠や、治療効果について検討した論文は存在しない。今後、現行の診断の手引きでの治療の成人身長の有効性の検証が必要である。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、central precocious puberty (中枢性思春期早発症)，short stature (低身長) をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 1 編，PubMed より 21 編，医中誌 Web より 70 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 10 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 6 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式（2021 年 5 月 16 日検索，太字は検索された文献）

No.	検索式	検索件数
#01	"Puberty, Precocious/drug therapy"[Mesh] OR ("Puberty, Precocious/therapy"[Mesh] AND "Drug Therapy"[Mesh])	994
#02	"Leuprolide/administration and dosage"[Mesh]	907
#03	"Leuprolide"[Mesh] AND ("Drug Dosage Calculations"[Mesh] OR "Dose-Response Relationship, Drug"[Mesh])	135

#04	#1 AND (#2 OR #3)	54
#05	"central precocious puberty"[TIAB] AND (therapy[TIAB] OR treatment[TIAB] OR leuprolide[TIAB]) AND ((initial[TIAB] OR starting[TIAB]) AND (dose[TIAB] OR dosage[TIAB] OR dosing[TIAB]))	13
#06	#4 OR #5	65
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	25
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#11	#7 AND "Review"[PT]	2
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	2
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	6
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	8
#15	(#13 OR #14) NOT #12	8
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR "Outcome Assessment, Health Care"[Mesh] OR ((survival analysis*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR "follow-ups"[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	19
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	11

【引用文献】

- 1) 田中敏章, 他. 日成長会誌 2017; 17: 17-23.

CQ 8-2

中枢性思春期早発症の治療において、治療開始量を症例に応じて設定することは推奨されるか？

推 奨

中枢性思春期早発症の治療において、治療開始量を症例に応じて設定することを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%）、エビデンスレベル：D】

【解説】

中枢性思春期早発症の治療では LH-RH アナログ製剤が使用される。本邦では持効型注射剤の皮下注射が第一選択であり、添付文書における初期投与量は 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 毎月 1 回（4 週毎）とされている。しかし、実際には 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で開始された場合、LH、エストラジオールの抑制が不十分となることも経験する。日本で行われた LH-RH アナログ製剤の治療では、10, 30, 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量設定がなされ、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ からは多くの症例で LH が抑制されたため、この用量が設定された¹⁾。ただ、この治療では対象患者が男児 2 名、女児 34 名と少なく、年齢も 0.75–10.83 歳と幅が広い。さらに基礎疾患の有無に分けての検討もされていない。また、長期的な効果については検討されておらず、実際に初期投与量が 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が十分な量であるのか、結論は出し難い。海外のガイドラインでは持効型注射剤の初期投与量は、体重にかかわらず 3.75 mg/月と提案されている^{2,3)}。一方で、高用量で使用したほうが、促進している身長抑制がどの程度強いのか、あるいは性腺機能への長期的影響は明らかにされていない。添付文書では、初期投与量で効果不十分な場合は 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /回まで増量できるとされている。もし LH、エストラジオールの抑制が不十分の状態が続いた場合には、月経などの二次性徴や骨成熟の進行を抑制できず、成人身長への効果も十分に得られないことになる。海外のガイドラインでは、初期投与量から LH 基礎値、骨年齢、二次性徴の進行を指標に増量すると記載されている²⁾。初期量で開始した後、なるべく早期に評価を行的確に投与量の調整を行うことが必要である。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、central precocious puberty (中枢性思春期早発症), leuprolide (リュープロリド) をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 1 編、PubMed より 13 編、医中誌 Web より 8 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 6 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 1 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式（2021 年 5 月 16 日検索、太字は検索された文献）

No.	検索式	検索件数
#01	"Puberty, Precocious/drug therapy"[Mesh] OR (" Puberty, Precocious/therapy "[Mesh] AND " Drug Therapy "[Mesh])	994
#02	"Leuprolide/administration and dosage"[Mesh]	907
#03	"Leuprolide"[Mesh] AND (" Drug Dosage Calculations "[Mesh] OR " Dose-Response Relationship, Drug "[Mesh])	135
#04	#1 AND (#2 OR #3)	54

#05	"central precocious puberty"[TIAB] AND (therapy[TIAB] OR treatment[TIAB] OR leuprolide[TIAB]) AND ((initial[TIAB] OR starting[TIAB]) AND (dose[TIAB] OR dosage[TIAB] OR dosing[TIAB]))	13
#06	#4 OR #5	65
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	25
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#11	#7 AND "Review"[PT]	2
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	2
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	6
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	8
#15	(#13 OR #14) NOT #12	8
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR "Outcome Assessment, Health Care"[Mesh] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR "follow-ups"[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	19
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	11

【引用文献】

- 1) Tanaka T, et al. Endocrinol Jpn 1991; 38: 369–76.
- 2) Carel JC, et al. Pediatrics 2009; 123: e752–62.
- 3) Krishna KB, et al. Horm Res Paediatr 2019; 91: 357–72.

CQ 8-3

中枢性思春期早発症において、治療中止の基準に骨年齢を用いることは推奨されるか？

推 奨

中枢性思春期早発症において、治療中止の基準に骨年齢を用いることを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%）、エビデンスレベル：D】

【解説】

LH-RH アナログ治療の中止時期における一般的な基準は存在しない。骨年齢による中止基準というのは、あくまで成人身長予後の改善を目指す上での中止基準である。

日本の LH-RH アナログで治療中の思春期早発症女児 35 名の検討において、骨年齢相当の身長 SD スコアの改善は骨年齢 11.5 歳でピークを迎え、12 歳に向かって低下していくことが示され、成人身長改善の観点から女児では骨年齢 12 歳までに治療を中止することが勧められている¹⁾。また、欧米のガイドラインでも、成人身長予後改善の観点からは、骨年齢 12 歳までに中止することを勧めている²⁾。一方、思春期早発症男児の治療中止基準を示した報告はない。

実際には、LH-RH アナログ治療をいつまで続けるかは、心理社会的観点から、二次性徴の抑制を行った方がよい期間などを症例に応じて検討し、総合的に決定される。また生理的時期を長期に逸脱しての性腺機能抑制は、将来的な骨密度低下を懸念する考えもある³⁾。症例に応じた中止時期の検討が望ましい。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、central precocious puberty（中枢性思春期早発症）、leuprolide（リュープロリド）、bone density（骨密度）をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 1 編、PubMed より 3 編、医中誌 Web より 3 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 4 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 2 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式（2021 年 5 月 16 日検索、太字は検索された文献）

No.	検索式	検索件数
#01	"Puberty, Precocious/drug therapy"[Mesh] OR ("Puberty, Precocious/therapy"[Mesh] AND "Drug Therapy"[Mesh])	994
#02	"Leuprolide"[Mesh]	2,939
#03	"Bone Density"[Mesh]	55,087
#04	#1 AND #2 AND #3	10
#05	"central precocious puberty"[TIAB] AND (therapy[TIAB] OR treatment[TIAB] OR leuprolide[TIAB]) AND cessation[TIAB] AND ("bone age"[TIAB] OR "bone mineral density"[TIAB] OR "bone density"[TIAB] OR "bone maturation"[TIAB] OR "bone ages"[TIAB])	13
#06	#4 OR #5	21
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	3

#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#11	#7 AND "Review"[PT]	3
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	3
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	0
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	0
#15	(#13 OR #14) NOT #12	0
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR ("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	1
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	0

【引用文献】

- 1) Ohyama K, et al. Endocr J 1998; 45: 351–6.
- 2) Carel JC, et al. Pediatrics 2009; 123: e752–62.
- 3) Gilsanz V, et al. J Pediatr 2011; 158: 100–5.

下垂体 TSH 産生腫瘍

CQ 9-1

SITSH の鑑別として、甲状腺ホルモン受容体 β の遺伝子診断が推奨されるか？

推 奨

SITSH の鑑別として、甲状腺ホルモン受容体 β の遺伝子診断は下垂体 TSH 産生腫瘍と甲状腺ホルモン不応症の鑑別が困難である場合に提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 94.4%）、エビデンスレベル：D】

【解説】

SITSH（Syndrome of inappropriate secretion of TSH）の鑑別疾患として主に下垂体 TSH 産生腫瘍と甲状腺ホルモン不応症（RTH）がある。甲状腺ホルモン不応症の多くは甲状腺ホルモン受容体 β （TR β ）遺伝子の変異が原因であり、その遺伝子診断が有用である。

しかし、血液検査で SITSH を示し、MRI 検査で下垂体に腫瘍を認めた場合の TR β 遺伝子診断の有用性を検証したエビデンスはない。イタリアにおける観察研究で、68 例の甲状腺ホルモン不応症例の 16 例が TR β 遺伝子変異を認めない RTH（non-TR RTH）と診断されたが、16 例のうち経過観察できた 14 例中 3 例が TSH 産生腫瘍と後に診断されたという報告がある（経過観察期間 108 ± 132 月）¹⁾。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、syndrome of inappropriate secretion of TSH (SITSH), thyroid hormone resistance syndrome（甲状腺ホルモン不応症）, thyrotropin-secreting pituitary tumor/adenomas（TSH 産生腫瘍）, pituitary tumor/neoplasms（下垂体腫瘍）, pituitary microadenoma（下垂体微小腫瘍）, thyroid-stimulating hormone/thyrotropin（甲状腺刺激ホルモン）, thyroid hormone receptors beta（甲状腺ホルモン受容体 β ）, genetic testing（遺伝子検査）, genetic mutation（遺伝子変異）, beta gene mutation（ β 遺伝子変異）, somatic mutation（体細胞変異）をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

PubMed より 23 編、医中誌 Web より 53 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 13 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 1 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式（2021 年 5 月 16 日検索、太字は検索された文献）

No.	検索式	検索件数
#01	"Thyroid Hormone Resistance Syndrome"[Mesh] OR ("Pituitary Neoplasms"[Mesh] AND "Thyrotropin/metabolism"[Mesh])	1,508
#02	"Thyroid Hormone Receptors beta"[Mesh]	787
#03	"Genetic Testing"[Mesh] OR "Genetic Phenomena"[Mesh] OR "genetics"[SH]	4,609,031
#04	#1 AND #2 AND #3	131

#05	(SITSH[TIAB] OR "syndrome of inappropriate secretion of TSH"[TIAB] OR "thyroid hormone resistance syndrome"[TIAB] OR "thyrotropin secreting pituitary tumor"[TIAB] OR "thyrotropin-secreting pituitary adenomas"[TIAB] OR "TSH-secreting pituitary adenomas"[TIAB] OR TSHomas[TIAB] OR "thyrotropin-secreting pituitary tumors"[TIAB] OR "TSH-secreting pituitary microadenoma"[TIAB] OR "TSH-secreting pituitary tumor"[TIAB] OR (("thyroid stimulating hormone"[TIAB] OR TSH[TIAB]) AND ("pituitary microadenoma"[TIAB] OR "pituitary tumor"[TIAB]))) AND ("genetic testing"[TIAB] OR "gene expression"[TIAB] OR "gene mutation"[TIAB] OR "somatic mutation"[TIAB] OR "beta gene mutation"[TIAB] OR TRbeta[TIAB])	44
#06	#4 OR #5	162
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	85
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline[TI] OR consensus[TI])	1
#11	#7 AND "Review"[PT]	11
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	12
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	0
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	1
#15	(#13 OR #14) NOT #12	1
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	11
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	10

【引用文献】

- 1) Macchia E, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2014; 81: 921–8.

CQ 9-2

下垂体 TSH 産生腫瘍の治療として、放射線治療、ソマトスタチンアナログ製剤と比較して手術が第一選択として推奨されるか？（術前の薬物治療を含めて）

推 奨

下垂体 TSH 産生腫瘍の治療として、放射線治療、ソマトスタチンアナログ製剤と比較して手術を第一選択として提案する。術前の薬物治療は甲状腺機能を改善するが、寛解率を上昇させる十分なエビデンスはない。

【推奨の強さ：弱（合意率 94.4%）、エビデンスレベル：D】

【解説】

下垂体 TSH 産生腫瘍の治療として手術群と薬物治療群の前向きコホート研究はない。手術的な寛解は、腫瘍が完全に摘出され、甲状腺機能が正常化することが基準として一般的である。一方、ソマトスタチンアナログ製剤による寛解は、腫瘍は通常消失しないため甲状腺機能の正常化が基準となる。

後ろ向きの少数例観察研究として、2015年イタリアから下垂体 TSH 産生腫瘍 13 例中 10 例に経蝶形骨洞手術が行われ 6 例で寛解したと報告された¹⁾。2019年のスペインからの報告では 10 例中 6 例が寛解した²⁾。日本からは 90 例中 76 例と報告されている³⁾。少数の後ろ向き観察研究では経蝶形骨洞手術 14 例中 6 例が寛解したが、ソマトスタチンアナログ製剤では 3 例中 3 例全てで甲状腺機能が正常化したとの報告がある⁴⁾。一方で、手術 28 例中 22 例、ソマトスタチンアナログ製剤や放射線治療で治療をした 6 例中 3 例と手術群の方が優れていたという報告もある⁵⁾。しかし、これらの報告では腫瘍の大きさや周囲への浸潤などが一定ではない。

術前のソマトスタチンアナログ製剤に関しては、経蝶形骨洞手術を行った 81 例のうち、術前に使用した 43 例、非使用群 37 例の比較研究では、術前 84% で甲状腺機能が正常化した。手術寛解率は術前ソマトスタチンアナログ製剤投与群で 36/43 (83.7%) と非投与群 28/31 (90.3%) と有意差はなかった⁶⁾。イタリアからの報告でも 68 例手術例のうち 58% が完全寛解したが、術前投与群と非投与群で手術寛解率に差がなかった (63% vs 57%)⁷⁾。

手術関連合併症に関する報告は少なく、全て後ろ向き観察研究である。下垂体 TSH 産生腫瘍 13 例中 10 例に経蝶形骨洞手術が行われ、術後合併症として下垂体機能低下症 5 例、髄液漏 1 例が報告されている¹⁾。本邦からは、経蝶形骨洞手術 90 例の検討で術後合併症として術後下垂体機能低下症 15 例、尿崩症 10 例、SIADH 9 例が認められ、稀な合併症として死亡 1 例、髄膜炎 1 例、髄液漏 3 例、無臭症 1 例、急性副鼻腔炎 1 例と報告されている³⁾。また、下垂体 TSH 産生腫瘍に対して手術を行った 22 例中、術後下垂体機能低下症 8/22 人に認められたとの報告がある⁵⁾。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、thyrotropin/TSH-secreting pituitary tumor/adenomas (TSH 産生腺腫), pituitary neoplasms (下垂体腫瘍), thyrotropin (甲状腺刺激ホルモン), surgical procedures (手術療法), radiotherapy (放射線療法), somatostatin analog (ソマトスタチンアナログ), octreotide (オクトレオチド) をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 1 編, PubMed より 28 編, 医中誌 Web より 102 編の論文が検索され, 抄録査読による一次スクリーニングで 26 編の論文が抽出された. さらに, 二次スクリーニングとして 11 編の論文を選択した.

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Pituitary Neoplasms/surgery"[Mesh] OR ("Pituitary Neoplasms/therapy"[Mesh] AND "Surgical Procedures, Operative"[Mesh])	8,627
#02	"Thyrotropin/metabolism"[Mesh]	23,000
#03	"Radiotherapy"[Mesh] OR "radiotherapy"[SH] OR "Somatostatin"[Mesh] OR "Combined Modality Therapy"[Mesh]	497,866
#04	#1 AND #2 AND #3	59
#05	("thyrotropin secreting pituitary tumor"[TIAB] OR "thyrotropin-secreting pituitary adenomas"[TIAB] OR "TSH-secreting pituitary adenomas"[TIAB] OR "TSH-secreting pituitary adenoma"[TIAB] OR TSHomas[TIAB] OR "TSH-omas"[TIAB] OR "thyrotropin-secreting pituitary tumors"[TIAB] OR "TSH-secreting pituitary microadenoma"[TIAB] OR "TSH-secreting pituitary tumor"[TIAB] OR "TSH-secreting adenomas"[TIAB] OR "TSH-secreting adenoma"[TIAB] OR "thyroid-stimulating hormone secreting pituitary adenomas"[TIAB]) AND (surgery[TIAB] OR surgical[TIAB] OR treatment[TIAB]) AND ("somatostatin analog"[TIAB] OR radiotherapy[TIAB] OR irradiation[TIAB] OR octreotide[TIAB])	119
#06	#4 OR #5	161
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	59
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#11	#7 AND "Review"[PT]	13
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	13
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	0
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	1
#15	(#13 OR #14) NOT #12	1
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	16
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	14

【引用文献】

- 1) Gatto F, et al. Pituitary 2015; 18: 583–91.
- 2) Herguido NG, et al. World Neurosurg 2019; 130: e634–9.

- 3) Yamada S, et al. *J Neurosurg* 2014; 121: 1462–73.
- 4) van Varsseveld NC, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 395–402.
- 5) Ónnestam L, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 626–35.
- 6) Fukuhara N, et al. *Endocr J* 2015; 62: 21–7.
- 7) Malchiodi E, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2069–76.

CQ 9-3

下垂体 TSH 産生腫瘍に対して治療介入することは、予後の改善のために推奨されるか？

推 奨

下垂体 TSH 産生腫瘍に対して治療介入することを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%），エビデンスレベル：C】

【解説】

TSH 産生腫瘍には甲状腺機能亢進症があり甲状腺機能の正常化が必要である。その治療法は根治が望める手術療法が基本であり、ソマトスタチンアナログ（SSA）療法、放射線治療も選択される。それぞれが単独、もしくは組み合わせて施行され、特に術前 SSA 療法は、術前の甲状腺機能コントロール目的や腫瘍縮小効果を狙って施行される。術後の残存腫瘍に対しても SSA 療法や放射線療法が追加で施行されている。

スウェーデンの観察研究では、28 例の下垂体 TSH 産生腫瘍（腺腫）の 22 例に手術療法が施行され内 16 名が手術療法のみで治癒したことが報告された。また、SSA 療法単独では 5 名中 2 名で甲状腺機能が正常化し、放射線単独療法を受けた 1 名においても治癒が得られたと報告されている¹⁾。本邦における 90 例の下垂体 TSH 産生腫瘍の手術療法を報告した観察研究では、術前 SSA 療法が施行された 83% の症例で甲状腺機能の正常化が得られ、55% の症例で腫瘍の縮小が観察されたと述べており、観察終了時点で 90 例中 76 名に内分泌学的寛解が得られたと報告している²⁾。

一方で、術前薬物療法は手術療法の成否に寄与しないとする報告もある³⁾。しかしながら、術前 SSA 療法は術前の甲状腺中毒症に起因するリスク低減が望めるほか、甲状腺ホルモン不応症を鑑別する上でも有用であることが示唆されており⁴⁾、Knosp 分類における低グレードほど手術成績が良好であることから、術前 SSA 療法により手術成績の向上が望めるとする報告もある²⁾。

TSH 産生下垂体腫瘍の放射線単独療法の報告は少ない。アメリカにおける 3 例の陽子線単独治療の報告では、5 年間の寛解率は 50% であったと報告されている⁵⁾。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で, thyrotropin/TSH-secreting pituitary tumor/adenomas (TSH 産生腺腫), pituitary neoplasms (下垂体腫瘍), thyrotropin (甲状腺刺激ホルモン), treatment/therapy (治療), intervention (介入), outcome (結果), prognosis (予後) をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

PubMed より 33 編、医中誌 Web より 13 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 25 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 12 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式（2021 年 5 月 16 日検索，太字は検索された文献）

No.	検索式	検索件数
#01	"Pituitary Neoplasms/therapy"[Mesh]	12,312
#02	"Thyrotropin/metabolism"[Mesh]	23,000

#03	"Prognosis"[Mesh]	1,715,165
#04	#1 AND #2 AND #3	72
#05	("thyrotropin secreting pituitary tumor"[TIAB] OR "thyrotropin-secreting pituitary adenomas"[TIAB] OR "TSH-secreting pituitary adenomas"[TIAB] OR "TSH-secreting pituitary adenoma"[TIAB] OR TSHomas[TIAB] OR "TSH-omas"[TIAB] OR "thyrotropin-secreting pituitary tumors"[TIAB] OR "TSH-secreting pituitary microadenoma"[TIAB] OR "TSH-secreting pituitary tumor"[TIAB] OR "TSH-secreting adenomas"[TIAB] OR "TSH-secreting adenoma"[TIAB] OR "thyroid-stimulating hormone secreting pituitary adenomas"[TIAB]) AND (treatment[TIAB] OR therapy[TIAB] OR intervention[TIAB]) AND (outcome*[TIAB] OR prognos*[TIAB] OR prevalence[TIAB])	44
#06	#4 OR #5	103
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	56
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	1
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	1
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#11	#7 AND "Review"[PT]	7
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	8
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	0
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	1
#15	(#13 OR #14) NOT #12	1
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB] OR "retrospectively evaluated"[TIAB]) NOT medline[SB]))	25
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	24

【引用文献】

- 1) Ónnestam L, et al. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 626–35.
- 2) Yamada S, et al. J Neurosurg 2014; 121: 1462–73.
- 3) Malchiodi E, et al. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2069–76.
- 4) Azzalin A, et al. Pituitary 2016; 19: 183–93.
- 5) Wattson DA, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 90: 532–9.

成長ホルモン分泌不全性低身長症

CQ 10-1

GH 治療中の成長ホルモン分泌不全性低身長症において、糖尿病の合併により GH 治療を中止することは推奨されるか？

(2022 年 3 月に成長ホルモン治療において糖尿病が禁忌から外れたことを受け、本 CQ に対する推奨および解説文は取り下げ、これまでの経緯を以下に記した。)

成長ホルモンはインスリン抵抗性を増大させるため、成長ホルモン治療の副作用として糖尿病発症が危惧されていた¹⁾。例えば、ターナー症候群やプラダー・ヴィリー症候群、あるいは子宮内発育遅延があった児を含んだ解析では、成長ホルモン治療により糖尿病発症リスクが 6–6.5 倍上昇すると報告されている^{2,3)}。こうした報告もあり、成長ホルモン製剤は本邦において承認時より糖尿病患者への使用は「禁忌」となっていた。

確かに成長ホルモン投与後の空腹時血糖やインスリン値の上昇は報告されているものの^{4,5)}、成人成長ホルモン分泌不全症やプラダー・ヴィリー症候群に対しては糖尿病の発生や悪化は認めないとの報告^{6,7)}もある。さらに、1 型糖尿病患者に対しては成長ホルモン分泌不全性低身長に用いる成長ホルモンの投与量では HbA1c の悪化はないと報告されている⁸⁾。

そもそも糖尿病患者で禁忌となると、成長ホルモン治療が抜本的な解決となる重症成長ホルモン分泌不全症患者に 1 型糖尿病や 2 型糖尿病が合併する場合には成長ホルモンによる治療ができないという問題が生じていた。これらの背景から、一般社団法人日本内分泌学会、一般社団法人日本小児内分泌学会から、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課に、ソマトロピン（遺伝子組換え）の使用上の注意において、糖尿病の患者を「禁忌」から「慎重投与」に変更するよう求める要望書が提出された。そして 2022 年 3 月に、成人成長ホルモン分泌不全症および成長ホルモン分泌不全性低身長症において、「糖尿病患者」が治療上の禁忌から外れることになった。ただし「重要な基本的注意」として成長ホルモンはインスリン感受性を低下させるため、定期的に血糖値、HbA1c を測定し、異常が認められた際には減量や一時的な投与中止など、適切な処置を行うように求めている。

「糖尿病患者」が治療上の禁忌から外れたことは喜ばしいことであるが、成長ホルモン分泌不全性低身長症の成長ホルモン投与が糖尿病を悪化させる可能性があることには引き続き注意する必要がある^{4,9,10)}。特に肥満を伴う患者や、耐糖能異常を起こしやすい疾患群はより慎重に糖代謝の経過を見るべきであろう。

【引用文献】

- 1) Alford FP, et al. J Endocrinol Invest 1999; 22: 28–32.
- 2) Child CJ, et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: E1025–34.
- 3) Cutfield WS, et al. Lancet 2000; 355: 610–3.
- 4) Stochholm K, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2018; 88: 515–28.
- 5) Díez JJ, et al. Int J Mol Sci 2018; 19: 893.
- 6) Losa M, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2015; 83: 527–35.
- 7) Irizarry KA, et al. Adv Pediatr 2016; 63: 47–77.

- 8) Bonfig W, et al. J Pediatr 2013; 163: 1095–8.
- 9) Hartman ML, et al. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 980–8.
- 10) Sode-Carlsen R, et al. Endocrine 2012; 41: 191–9.

成人成長ホルモン分泌不全症

CQ 11-1

成人 GH 分泌不全症患者の治療前の評価において、NAFLD の検査は推奨されるか？

推 奨

成人 GH 分泌不全症患者の治療前の評価において、NAFLD の検査を行うことを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%）、エビデンスレベル：C】

【解説】

成人 GH 分泌不全症（AGHD）患者においては体脂肪増加，除脂肪体重の減少，筋肉量減少，骨塩量減少，脂質代謝異常，耐糖能異常，非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）等を認める。なかでも NAFLD は高頻度に合併し，進行すると肝硬変および肝臓癌に至る病態である一方，GH 治療によりある程度可逆性に改善し得ることから，治療前に NAFLD の評価をしておくことは重要であると考えられる。一般にアジア人では軽度の肥満でも NAFLD，非アルコール性脂肪肝炎（NASH）が生じやすいことが知られており，AGHD における NAFLD の頻度や GH 補充療法の効果についても，アジア人で頻度も効果も高い可能性，すなわち人種差がある可能性も示唆されている。

本 CQ の臨床的アウトカムを明らかにするためには，AGHD において治療前に NAFLD の検査を施行した群としなかった群に分けて前向きに検討する必要があるが，そのような研究デザインの論文はこれまでにないことから，GH 補充による NAFLD の改善効果を検討した以下の 4 つの後ろ向き研究を対象とした。

- 1) イギリス人を対象とした GHD 患者 12 例に 6 ヶ月間の GH 治療を施行したところ，内臓脂肪と皮下脂肪は有意な減少を認めた。全体では肝臓内脂肪蓄積に関して有意な変化を認めなかったが，高度脂肪肝群では改善効果を認めた¹⁾。
- 2) ブラジル人を対象とした AGHD 13 例に GH 治療を 6 ヶ月間施行し，MRI を用いて CAP（Controlled Attenuation Parameter）を指標に肝脂肪量の変化を評価した。GH 治療前後で除脂肪体重は増加，体脂肪と皮下脂肪は減少し，ウエストヒップ比は有意に減少したが，CAP には有意な改善を認めなかった²⁾。
- 3) 日本人を対象とした研究では，AGHD 66 例のうち NAFLD を 51 例（77%）に認め，年齢，性別，BMI をマッチさせたコントロール群と比較して有意に高頻度だった。NAFLD を認めた群ではそうでない群と比較して BMI と内臓脂肪量が多く，インスリン抵抗性が高かった。6 ヶ月間の GH 治療を行った 19 例の治療群では，肝機能およびタイプ 4 型コラーゲンやヒアルロン酸など線維化マーカーの有意な改善を認め，さらに肝生検を行った 5 例では NAFLD Activity Score で示される脂肪化，線維化の有意な改善を認めた³⁾。
- 4) 同様に日本人を対象として，AGHD 症例における長期間の GH 治療の効果が検討された。GH 治療群 31 例と非治療群 19 例に分けて，24 ヶ月間の後ろ向きの観察研究を行った。両群の背景因子として，治療群でより BMI 高値，IGF-I 低値の傾向がみられた。後ろ向き試験であり，治療前の肝酵素は治療群で有意に高いため，選択バイアスの存在は示唆されているが，GH 治療群では，血中肝

酵素と肝線維化マーカーの経時的に有意な低下を認めた⁴⁾。

今回のシステマティックレビューで抽出された報告は、後ろ向き研究のみでいずれもサンプルサイズが小さく選択バイアスの影響も受けることからエビデンスレベルとしては高くないが、個別に検討すると GH による肝酵素や肝線維化マーカーの改善効果は有意であり、症例報告レベルでは AGHD に合併した NAFLD が NASH や肝硬変に進展した症例が多く報告されていることを考え合わせると、AGHD の重要な合併症の一つとして、治療前の評価としてそれらのパラメーターを測定することは意義があると言える。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、human growth hormone/deficiency (ヒト成長ホルモン/欠損・欠乏), NAFLD (肝疾患-非アルコール性脂肪性), Adult (成人) をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 1 編, PubMed より 11 編, 医中誌 Web より 20 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 15 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 4 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Human Growth Hormone/deficiency"[Mesh]	3,017
#02	"Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh] OR ("Fatty Liver"[Mesh] AND ("non alcoholic"[TIAB] OR nonalcoholic[TIAB]))	19,245
#03	"Adult"[Mesh]	7,457,438
#04	#1 AND #2 AND #3	6
#05	("adult growth hormone deficiency"[TIAB] OR AGHD[TIAB] OR (("GH deficiency"[TIAB] OR "GH deficient"[TIAB] OR GHD[TIAB]) AND adult*[TIAB])) AND ("Non alcoholic Fatty Liver"[TIAB] OR NAFLD[TIAB] OR "Nonalcoholic Fatty Liver"[TIAB] OR "Nonalcoholic steatohepatitis"[TIAB] OR NASH[TIAB])	20
#06	#4 OR #5	22
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	17
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#11	#7 AND "Review"[PT]	3
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	3
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	3
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	2

#15	(#13 OR #14) NOT #12	3
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (examin*[TIAB] AND analy*[TIAB]) OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	8
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	5

【引用文献】

- 1) Gardner CJ, et al. Eur J Endocrinol 2012; 166: 993–1002.
- 2) Carvalho-Furtado ACL, et al. Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10: 364.
- 3) Nishizawa H, et al. Eur J Endocrinol 2012; 167: 67–74.
- 4) Matsumoto R, et al. Growth Horm IGF Res 2014; 24: 174–9.

CQ 11-2

術後に残存下垂体腫瘍（腺腫）、頭蓋咽頭腫を認めるあるいは胚細胞腫瘍長期寛解後成人 GH 分泌不全症において、GH 補充療法は推奨されるか？

推 奨

術後に残存下垂体腫瘍（腺腫）、頭蓋咽頭腫を認めるあるいは胚細胞腫瘍長期寛解後成人 GH 分泌不全症において、GH 補充療法を行うことを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%）、エビデンスレベル：D】

【解説】

成人 GH 分泌不全症患者において GH 補充療法を行う場合に、GH/IGF-I は細胞増殖作用を有することから、悪性腫瘍のある患者に対しては禁忌となっている。本 CQ に関連して 2010 年 1 月から 2020 年 12 月における文献検索の範囲では、術後に残存下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫、あるいは胚細胞腫瘍長期寛解後成人 GH 分泌不全症を直接対象として検討した論文は認めなかった。またいずれも後ろ向きの観察研究でサブ解析が主であり、さらに多くの研究では残存腫瘍の記載が不十分で、RCT やメタ解析等のエビデンスレベルの高い報告は認めなかった。特に、胚細胞腫瘍の術後長期寛解例における GH 補充療法による腫瘍再発に関する論文は検索されなかった。

- 1) 1995 年から 2018 年までの非機能性下垂体腫瘍または頭蓋咽頭腫で治療を受けた 283 例の観察研究では、GH 補充療法群（19.5%）は対照群（29.7%）よりも腫瘍再発の頻度が低かった（HR 0.53, 95%CI, 0.32–0.86, $p=0.01$ ）¹⁾。
- 2) 比較的多数例の GH 補充療法群（1,988 例）と非補充群（442 例）の観察研究において、GH 補充療法の有り/無しで比較して、下垂体腫瘍（2.5%/4.4%, $p=0.21$ ）、頭蓋咽頭腫（3.8%/5.6%, $p=0.82$ ）、他の頭蓋内病変（3.0%/3.3%, $p=0.90$ ）の腫瘍増大または腫瘍再発に差を認めなかった²⁾。
- 3) 最も多数例の GH 補充療法群（8,418 例）と GH 非治療群（1,268 例）を用いた HypoCCS (Hypopituitary Control and Complications Study) の観察研究では、4.8 年の追跡期間中に両群間で新たな発癌リスクに有意差を認めなかった（相対リスク = 1.00, 95%CI, 0.70–1.41, $p=0.98$ ）。ただし、残存腫瘍の有無や影響に関しては具体的に記載されていなかった³⁾。
- 4) 残存腫瘍増大に関する観察研究では、GH 分泌が保たれている群（16.5%）、GH 非補充群（16.4%）、GH 補充療法群（10.0%）で残存腫瘍増大頻度に差を認めなかった。多変量解析の結果、放射線療法を受けていないこと（HR 0.12, CI, 0.03–0.52, $p<0.005$ ）と術後残存腫瘍を認めること（HR 8.20, CI, 2.38–28.29, $p<0.001$ ）が、それぞれ腫瘍再発の独立した予測因子であった⁴⁾。
- 5) 成人 GH 分泌不全症の症状改善に関しては、本邦からの 209 例の観察研究において、小児発症および成人発症の両群において健康関連 QOL を測定する Short Form-36 の Z-score で有意な改善を認めた（ $p<0.05$ ）⁵⁾。

以上より、いずれも後ろ向きの観察研究であるが、GH 補充療法が明らかに残存下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫の腫瘍増大や再発、胚細胞腫瘍寛解後再発と関連するという報告はない。一方で GH 補充療法のメリットは上記の QOL の改善効果を始め内臓脂肪減少、筋肉量・骨量改善、代謝改善、NAFLD 改善等明らかであり、術後に残存下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫を認めるあるいは胚細胞腫瘍長期寛解後の成人 GH

分泌不全症においては、放射線治療歴の有無に留意しつつ残存腫瘍の経過を見ながら、GH 補充療法を行うメリットがあると考えられる。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、human growth hormone/deficiency (ヒト成長ホルモン/欠損・欠乏), hormone replacement therapy (ホルモン補充療法), craniopharyngioma (頭蓋咽頭腫), germinoma (胚細胞腫), Adult (成人) をキーワードとして用い、検索期間は2010年1月から2020年12月とした。

The Cochrane Library より7編, PubMed より40編, 医中誌 Web より18編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで26編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして16編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021年5月16日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Human Growth Hormone/deficiency"[Mesh]	3,017
#02	"Human Growth Hormone/therapeutic use"[Mesh] OR "Hormone Replacement Therapy"[Mesh]	29,584
#03	"Pituitary Neoplasms"[Mesh] OR "Craniopharyngioma"[Mesh] OR "Germinoma"[Mesh]	40,189
#04	"Adult"[Mesh]	7,457,438
#05	#1 AND #2 AND #3 AND #4	49
#06	("adult growth hormone deficiency"[TIAB] OR AGHD[TIAB] OR (("GH deficiency"[TIAB] OR "GH deficient"[TIAB] OR GHD[TIAB]) AND adult*[TIAB]) OR ("GH treated"[TIAB] AND patient*[TIAB])) AND ("GH treatment"[TIAB] OR "GH preparation"[TIAB] OR replacement[TIAB]) AND (craniopharyngioma*[TIAB] OR germinoma*[TIAB] OR "pituitary adenoma"[TIAB] OR "pituitary tumor"[TIAB] OR "pituitary tumors"[TIAB] OR "pituitary tumour"[TIAB] OR "pituitary tumours"[TIAB])	91
#07	#5 OR #6	126
#08	#7 AND 2010:2020[DP]	49
#09	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	1
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	1
#11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#12	#8 AND "Review"[PT]	8
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	8
#14	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	0
#15	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	4
#16	(#14 OR #15) NOT #13	4

#17	#8 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR ("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB] OR "International Study"[TIAB]) NOT medline[SB])	35
#18	#17 NOT (#13 OR #16)	28

【引用文献】

- 1) Losa M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: dgaa089.
- 2) Hartman ML, et al. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 980–8.
- 3) Child CJ, et al. Eur J Endocrinol 2015; 172: 779–90.
- 4) Gasco V, et al. Endocrine 2019; 63: 341–7.
- 5) Shimatsu A, et al. Endocr J 2013; 60: 1131–44.

ACTH 分泌低下症

CQ 12-1

ACTH 分泌低下症において、ステロイド補充療法を施行した場合の予後は健常人と比較して差が認められるか？

推奨

ACTH 分泌低下症において、ステロイド補充療法は必要であるが、その場合であっても、健常人と同等の予後は得られない可能性がある。

【推奨の強さ：弱（合意率 94.4%），エビデンスレベル：C】

【解説】

下垂体ホルモンのうち、ACTH は生命の維持に必要不可欠であることから、ACTH 分泌低下症ではその下流にある副腎皮質ホルモン（ステロイド）の補充を必要とする。ステロイド補充は中断することなく、生涯継続が必要である。ACTH 分泌低下による二次性副腎皮質機能低下では、通常、維持量のヒドロコルチゾン製剤を経口投与する。生理的分泌リズムに合わせて、1日2回とし、朝の投与量を多くするのが基本である。1日投与量の2/3を朝に、1/3を夕に投与することが望ましいとされる。ACTH 分泌低下症においてステロイド補充療法は必須であるが、ステロイド補充療法を行った場合の予後は健常人と比べて差が認められるかどうかは明らかではなかった。

イギリスにおける1,014名の下垂体機能低下症の患者の予後を、健常者を対照とした標準化死亡比を用いて調査した前向き研究がある¹⁾。このうち769名がACTH 分泌低下症患者であり、全例でステロイド補充療法を受けていたが、ヒドロコルチゾンは15–30 mg/日と幅があり、中には生理的用量を超えている症例もあった。またcortisone acetate 37.5 mg/日と現在本邦では標準的ではない治療を受けている患者も含まれていた。この報告では、中央値で12年の観察期間で健常者に対するステロイド補充療法中のACTH 分泌低下症患者の標準化死亡比は1.82であったと示されている。更に、イギリスにおける501名の先端巨大症で過去に存在した下垂体機能低下症とその補充療法が生命予後に与える影響について、健常者を対照とした標準化死亡比を用いて調査した研究がある²⁾。501人の先端巨大症患者のうち178名がACTH 分泌低下症を併発しており、全例でヒドロコルチゾンによるステロイド補充療法を受けていたが、ヒドロコルチゾンは30 mg/日以上補充されている症例が120名と多数であった。そして、この研究においても中央値で14年の観察期間で健常者に対するステロイド補充療法中の（先端巨大症合併）ACTH 分泌低下症患者の標準化死亡比は2.5（95%CI, 1.9–3.2）であった。また、スウェーデンにおける1,286名の下垂体機能低下症患者の総死亡率と疾患特異的死亡率を調査した研究では、健常者を対照として標準化死亡比で解析されている³⁾。このうち754名がACTH 分泌低下症患者であり、下垂体機能低下症の背景について言及はあるものの、抽出されたACTH 分泌低下症患者の背景因子は不明である。文脈からはおそらく全例でグルココルチコイド補充がされており、投与量は10–40 mg/日、中央値は20 mg/日と、生理的用量を超えている症例があると思われる。そして、中央値で14年の観察期間で、おそらくステロイド補充療法中のACTH 分泌低下症の健常者に対する標準化死亡比は1.53（95% CI, 1.23–1.88）であった。一方で、スウェーデンにおける392名の非機能性下垂体腫瘍のうち、193名

の ACTH 分泌低下症を抽出し、残りの非 ACTH 分泌低下症患者とそれぞれ健常者を対照群とした標準化死亡比を算出している別の研究がある⁴⁾。ACTH 分泌低下症患者はグルココルチコイドが補充されており、その平均値は 20 ± 6 mg/日とやや多く、生理的用量を超えているヒドロコルチゾンが投与されている症例があることが示唆される。平均 12.7 ± 7.2 年の観察期間で、健常者に対するステロイド補充療法中の ACTH 分泌低下症患者の標準化死亡比は 0.88 (95%CI, 0.68–1.12) と有意差は認めなかった。ちなみに ACTH 分泌が保たれているグループの、健常者を対照群とした標準化死亡比も 0.87 (95%CI, 0.63–1.18) と有意な値は得られていない。

抽出された上記の 4 論文では、観察期間が 12 年から 14 年における総死亡が評価基準となった。この 4 論文中 3 論文では健常者に対するステロイド補充療法中の ACTH 分泌低下症患者の総死亡の標準化死亡比 (95%CI) はそれぞれ、2.5 (1.9–3.2), 1.53 (1.23–1.88), 1.82 (不明) と増悪傾向がみられた。一方で、残りの 1 論文では 0.88 (0.68–1.12) と有意差は認められなかった。これらの論文の対象は ACTH 単独欠損患者ではなく、他の下垂体機能低下症や下垂体腫瘍術後、先端巨大症術後の患者を対象とした研究の中で抽出されており、生命予後に影響を与えるその他の病状背景や他の治療が不明であるため、健常者と比較した背景因子の差は大きいと判断された。健常者の総死亡については、年齢・性別から抽出した基準死亡率にて得られているため、交絡因子の調整は不十分と判断した。以上からバイアスリスクは高いと判断した。また、非直接性については、前述した、ACTH 分泌低下に併発している下垂体疾患が背景として存在するだけでなく、今回抽出した全 4 論文は全て欧米 (スウェーデン・イギリス) の報告であり、地域性が異なる可能性がある、更には、ステロイド補充療法が生理的用量を超えている症例も含まれており、適切な介入とは言えない可能性がある。介入群は他の下垂体疾患 (非機能性下垂体腫瘍 [腺腫]・先端巨大症など) を背景とする ACTH 分泌低下症患者であり、他の下垂体機能低下症を合併している。またほぼ欧州でのデータであり、地域における標準化死亡比が用いられているため、本邦との違いが生じる可能性がある。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、adrenocorticotrophic hormone/deficiency (副腎皮質刺激ホルモン/欠乏), hydrocortisone (ヒドロコルチゾン), prognosis (予後) をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 2 編, PubMed より 26 編, 医中誌 Web より 48 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 25 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 4 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Adrenocorticotrophic Hormone/deficiency"[Mesh]	672
#02	"Hydrocortisone"[Mesh]	74,324
#03	"Prognosis"[Mesh]	1,715,165
#04	#1 AND #2 AND #3	23

#05	("adrenocorticotrophic hormone"[TIAB] OR ACTH[TIAB] OR adrenocorticotrophin[TIAB]) AND deficient*[TIAB] AND steroid*[TIAB] AND replacement*[TIAB] AND (treatment[TIAB] OR therapy[TIAB])	83
#06	#4 OR #5	106
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	49
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#11	#7 AND "Review"[PT]	15
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	15
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	3
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	2
#15	(#13 OR #14) NOT #12	3
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	11
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	8

【引用文献】

- 1) Tomlinson JW, et al. Lancet 2001; 357: 425–31.
- 2) Sherlock M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 4216–23.
- 3) Burman P, et al. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 1466–75.
- 4) Hammarstrand C, et al. Eur J Endocrinol 2017; 177: 251–6.

CQ 12-2

ACTH 分泌低下症の患者において、ヒドロコルチゾンの1日あたりの補充投与量が多い場合は、少ない場合よりも死亡リスクは増大するのか？

推 奨

ACTH 分泌低下症の患者において、ヒドロコルチゾンの1日あたりの補充投与量が高用量とならないよう配慮することを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%）、エビデンスレベル：C】

【解説】

ACTH 分泌低下症の患者において、適切なヒドロコルチゾン補充量の決定は難しく、その補充投与量が多い場合と少ない場合の死亡リスクについては明らかではなかった。最終的に抽出された4つの論文はいずれも観察研究である。非機能性下垂体腫瘍（腺腫）や先端巨大症に合併した ACTH 分泌低下症であり、バイアスリスクが高く統合しての解析は断念した。非機能性下垂体腫瘍 392 名（うち ACTH 分泌低下症 193 例、観察期間中の死亡 106 例）を対象とした検討では、0.3 mg/kg 体重/日より多くのヒドロコルチゾンが補充されている群（高用量）の標準化死亡比（SMR）1.56（95%CI, 1.01–2.30）となり、0.3 mg/kg/日以下の群（低用量）に比べて有意に高いと報告されている¹⁾。同報告では 0.25–0.3 mg/kg/日の補充群において SMR 0.65（0.37–1.06）、0–0.25 mg/kg/日の補充群で SMR 0.72（0.45–1.07）、ACTH 分泌低下をきたしていない群で SMR 0.87（0.63–1.18）とされており、各群間で有意差はないものの、0.25–0.3 mg/kg/日の補充群において SMR は低い傾向にあることも報告された。同様に ACTH 分泌低下症 105 例（観察期間中の死亡 23 例）を対象とした別の検討では、ヒドロコルチゾン 30 mg/日以上または 0.35 mg/kg/日以上（高用量）ではそれぞれ 20 mg/日未満の群、0.05–0.24 mg/kg/日の群（低用量）と比して死亡のハザード比（HR）が 4.0（95%CI, 1.07–14.89）、4.56（1.51–13.76）と有意に高値であったと報告している²⁾。非機能性下垂体腫瘍 519 名（うち ACTH 分泌低下症 318 例）を対象とした検討では、ヒドロコルチゾン 30 mg/日以上（高用量）を投与された患者は ACTH 分泌低下をきたしていない群に比べ、年齢（診断時・観察終了時）、手術の有無、性別、放射線治療の有無などで補正しても死亡の相対リスク（RR）は 3.79（95%CI, 1.49–9.67）と有意に高値であった³⁾。ヒドロコルチゾン 5–20 mg/日、21–29 mg/日の群では ACTH 分泌低下をきたしていない群を対照とすると、RR 2.31（0.82–6.49）、RR 1.79（0.77–4.15）と有意な死亡リスクの上昇を認めなかった。一方、5–20 mg/日、21–29 mg/日、30 mg/日とヒドロコルチゾンの用量が増えると死亡の相対リスクは上昇することを示した。また先端巨大症患者で ACTH 分泌が低下した 178 名（うち観察期間中の死亡 62 例）を対象とした検討でも、ヒドロコルチゾン 30 mg/日以上、26–30 mg/日、21–25 mg/日、1–20 mg/日のそれぞれの群で ACTH 分泌低下をきたしていない群を対照とした場合、死亡に関する RR は 2.9, 1.6, 1.4, 1.3 となり、26 mg/日以上（高用量）において有意に高値であったと報告している⁴⁾。

以上の通り、4報の観察研究のみで、比較的对象の大きな検討ではあるが、ACTH 分泌低下をきたしていない群と高用量群の比較、高用量の値が一定ではないことが指摘できる。既報では高用量のヒドロコルチゾン群で死亡に関する $HR > 2$ と比較的影響の程度は強いと考えられる。必要なヒドロコルチゾンは個人差が大きく、一律の値を設定すれば患者の何らかの心理的負担を増強する可能性がある。今

回の解析では、「死亡リスク」といったハードエンドポイントについての解析になったが、耐糖能障害、骨粗鬆症などのステロイドに起因する各種合併症のリスクがそれぞれどの程度の投与量以上で増大してくるのかは不明である。また補充量以外に各患者に適した補充方法（例：分2，分3）などについての検討も必要になると思われる。非機能性下垂体腫瘍や先端巨大症を対象に ACTH 分泌低下症の患者においてヒドロコルチゾンを高用量で補充することは、低用量での補充に比べて死亡リスクが高いことがいくつかの観察研究によって示されている。また、昨今の臨床の現場で増えてきている免疫チェックポイント阻害薬を使用された担癌患者で発症した immune-related adverse event (irAE) の ACTH 分泌低下症に関しては除外されている。irAE でのステロイド補充療法に関する cancer survival とプレドニン投与量の関連性についての研究がいくつか海外より報告されてきているが、ヒドロコルチゾンの投与量での報告はまだ本邦からも含め十分とは言えず、今後の検討すべき課題と思われる。報告によって高用量と低用量の基準が異なること、また日本人を対象とした報告がないことから、本邦においてどのような用量を高用量とするのかについての具体的な判定は困難であると考えられた。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、adrenocorticotrophic hormone/deficiency (副腎皮質刺激ホルモン/欠乏), glucocorticoids (糖質コルチコイド), mortality (死亡率) をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 1 編, PubMed より 20 編, 医中誌 Web より 18 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 35 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 4 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Adrenocorticotrophic Hormone/deficiency"[Mesh]	672
#02	"Glucocorticoids"[Mesh] OR "Hydrocortisone"[Mesh]	136,384
#03	"Mortality"[Mesh] OR "mortality"[SH]	815,084
#04	#1 AND #2 AND #3	7
#05	("adrenocorticotrophic hormone"[TIAB] OR ACTH[TIAB] OR adrenocorticotrophin[TIAB]) AND deficien*[TIAB] AND (Glucocorticoid*[TIAB] OR Hydrocortisone[TIAB] OR Cortisol[TIAB] OR Epicortisol[TIAB] OR Cortril[TIAB] OR steroid*[TIAB]) AND replacement*[TIAB] AND (Mortalit*[TIAB] OR survival[TIAB])	35
#06	#4 OR #5	39
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	29
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	1
#11	#7 AND "Review"[PT]	11

#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	11
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	3
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	6
#15	(#13 OR #14) NOT #12	5
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	11
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	4

【引用文献】

- 1) Hammarstrand C, et al. Eur J Endocrinol 2017; 177: 251–6.
- 2) Zueger T, et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E1938–42.
- 3) O'Reilly MW, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2016; 85: 748–56.
- 4) Sherlock M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 4216–23.

小児ゴナドトロピン分泌低下症

CQ 13-1

先天性ゴナドトロピン分泌低下症男児において、小陰茎に対してデポ型テストステロン製剤の筋注（4週間毎2～3回）は推奨されるか？

推奨

先天性ゴナドトロピン分泌低下症男児において、小陰茎に対してデポ型テストステロン製剤の筋注（4週間毎2～3回）を提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率100%）、エビデンスレベル：D】

【解説】

男児の小陰茎を改善するためのテストステロン治療の目的としては、(1) 立位での排尿を可能にすること、(2) 男性としての性自認を揺るがせないこと、そしてもし尿道下裂が存在する場合には、(3) 尿道下裂修復術に必要な陰茎増大を目指すことである。

男児の小陰茎へのテストステロン治療の効果についての無作為化比較試験は、尿道下裂を対象とした報告が1編のみ存在するものの¹⁾、先天性ゴナドトロピン分泌低下症を対象とした無作為化比較試験は存在しない。後方視的な少数例での検討としては、Bin-Abbas Bらによる、8名の先天性ゴナドトロピン分泌低下症で小陰茎をきたしている小児（生後4ヶ月から13歳）での報告がある²⁾。その報告では、テストステロン25 mgあるいは50 mgを1ヶ月ごと3回注射したところ、治療開始が生後4ヶ月から2歳の4名の群では治療後3ヶ月で陰茎長が1.1 cmから3.3 cmへ、治療開始が6歳から13歳の4名の群では2.7 cmから4.8 cmとなり、その後に成人期の治療に移行して、両群とも平均10.3 cmの陰茎長となったことが示されている。

健常男児では、乳児期早期にmini pubertyと呼ばれる、ゴナドトロピン、テストステロンが思春期相当まで上昇する時期が存在する³⁾。骨成熟を進めることへの懸念、成人身長への影響の懸念などもあり、生理的にテストステロンが高いと思われるこの時期に治療が開始できると望ましいとされている。ただ、現状では、テストステロンの治療をいつ開始すべきか、さらには投与量、投与間隔、投与回数などについてもエビデンスとなる報告は存在しない⁴⁾。

報告は短期的な効果のみで、成人期の陰茎長への影響は不明であることには留意すべきである。副作用として、テストステロン治療による勃起の増加や行動の変化（抑制の欠如、攻撃性増加）の報告があるが、頻度は高くなく一時的なものであると考えられる。テストステロンは骨の成熟を早め、成長への影響も懸念されるため、根拠となる研究は確認できないものの、小陰茎に対するテストステロンの投与は必要最小限、具体的には合計で2-3回に留めることが望ましい。

陰茎長への効果のみではなく、将来の妊孕性まで含めた性腺機能や、骨成熟、成人身長への影響について、長期間における比較検討が望まれる。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で, hypogonadism (性腺機能低下症), testosterone (テ

ストステロン), penis (陰茎), micropenis (小陰茎) をキーワードとして用い, 検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 32 編, PubMed より 44 編, 医中誌 Web より 16 編の論文が検索され, 抄録査読による一次スクリーニングで 22 編の論文が抽出された。さらに, 二次スクリーニングとして 6 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Hypogonadism/drug therapy"[Mesh] OR ("Hypogonadism"[Mesh] AND "Drug Therapy"[Mesh])	3,218
#02	"Testosterone"[Mesh]	72,246
#03	"Penis"[Mesh]	42,757
#04	#1 AND #2 AND #3	31
#05	((hypogonadism[TIAB] AND penis[TIAB]) OR micropenis[TIAB]) AND (testosterone[TIAB] OR ("hormonal defects"[TIAB] AND treatment[TIAB]))	225
#06	#4 OR #5	248
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	114
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline[TI] OR consensus[TI])	0
#11	#7 AND "Review"[PT]	18
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	18
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	4
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	4
#15	(#13 OR #14) NOT #12	5
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	26
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	21

【引用文献】

- 1) Menon P, et al. J Pediatr Urol 2017; 13: 292.e1–7.
- 2) Bin-Abbas B, et al. J Pediatr 1999; 134: 579–83.
- 3) Styne DM. "Physiology and Disorders of Puberty." In Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, et al. (eds): Williams Textbook of Endocrinology, 14th ed, Saunders Elsevier, Philadelphia, pp. 1023–1164. 2020.
- 4) Hatipoğlu N, et al. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013; 5: 217–23.

ゴナドトロピン分泌低下症

CQ 14-1

男性ゴナドトロピン分泌低下症（成人期）において、妊孕性獲得のための治療として hCG-rFSH（hMG）療法は推奨できるか？

推 奨

男性ゴナドトロピン分泌低下症（成人期）において、妊孕性獲得のための治療として hCG-rFSH（hMG）療法を行うことを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 88.9%）、エビデンスレベル：C】

【解説】

ゴナドトロピン分泌低下症は視床下部・下垂体の異常を原因とする病態であり、先天性と後天性に大別される。先天性ゴナドトロピン分泌低下症（CHH）の原因として遺伝子変異が挙げられ、その代表である Kallmann 症候群では GnRH ニューロンの異常により先天性ゴナドトロピン単独欠損症をきたす。一方、後天性ゴナドトロピン分泌低下症は視床下部・下垂体の器質的異常（腫瘍、炎症、手術、放射線など）が原因となるが、機能的異常（低体重など）や薬剤を原因とすることもある。男性ゴナドトロピン分泌低下症では性ステロイド分泌低下に伴う様々な症候をきたし、①二次性徴の欠如や進行停止、②性欲低下、勃起障害、不妊、③陰毛・恥毛の脱落、性器萎縮などがみられる。CHH では、小陰茎、停留精巣、尿道下裂、類宦官体型、無臭症を伴うことがある。

不妊症の原因として男性ゴナドトロピン分泌低下症の占める割合は少ないが、治療可能な病態として認識されており、hCG-rFSH（hMG）療法により妊孕性が回復する可能性がある¹⁾。LH はテストステロン分泌を促進し、FSH はテストステロンとともに精子産生を促すので、本症に対して hCG 製剤および rFSH（hMG）製剤を補充することにより、妊孕性の回復が期待される。CHH など視床下部性腺機能低下症に対する治療として、GnRH 間欠皮下療法も行われるが、持続皮下注ポンプの使用は煩雑であるために、hCG-rFSH（hMG）療法が選択されることが多い。

男性ゴナドトロピン分泌低下症において、CHH に対する hCG-rFSH（hMG）療法や GnRH 療法の効果を後方視的に検討した研究は多数あり、44 論文の review では男性 CHH 患者の 16～57%において妊孕性の回復が得られ、hCG-rFSH（hMG）療法と GnRH 療法の有効性は同等であった¹⁾。また男性 CHH に対して hCG-rFSH（hMG）療法を行った上で生殖補助医療を実施した 9 論文の review では、全体で平均 46%の妊娠率が示された²⁾。

hCG-rFSH（hMG）療法のプロトコールに関する研究や、hCG-rFSH（hMG）療法と GnRH 療法を比較した研究がみられる。2009 年より 2012 年に中国で行われた、男性 CHH 67 例を対象として、hCG/FSH 療法群と hCG/間欠 FSH 療法群とを前向きに比較検討した研究では、両群間で精子形成に優劣はみられなかった³⁾。2015 年より 2017 年に中国で行われた、男性ゴナドトロピン分泌低下症 220 例を対象として、GnRH 療法群と hCG/hMG 療法群を前向きに比較検討した研究では、GnRH 療法群の方が早期に精子形成および精巣容積増大が認められた⁴⁾。米国で行われた、男性 CHH 18 例を対象として、rFSH 先行投与 + GnRH 療法群と GnRH 療法単独群を前向きに比較検討した研究では、前者の方が精子形成

および精巣容積増大作用に優れており、FSH 先行投与の有用性が示唆される⁵⁾。

以上のように、男性ゴナドトロピン分泌低下症において、妊孕性獲得のための治療としてhCG-rFSH (hMG) 療法の有用性は広く認知されており、本治療を行うことを提案する。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、hypogonadism (性腺機能低下症), male (男性), menotropins (性腺刺激ホルモン), hypogonadotropic hypogonadism (低ゴナドトロピン性性腺機能低下症), fertility (妊孕性), infertility (不妊), human menopausal gonadotropin/hMG (ヒト閉経期ゴナドトロピン), hCG (ヒト絨毛性ゴナドトロピン), rFSH (遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン), GnRH (性腺刺激ホルモン放出ホルモン) をキーワードとして用い、検索期間は2010年1月から2020年12月とした。

The Cochrane Library より5編, PubMed より48編, 医中誌 Web より18編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで30編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして11編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021年5月16日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Hypogonadism"[Mesh]	13,534
#02	"Male"[Mesh]	8,869,219
#03	"Menotropins"[Mesh]	3,154
#04	#1 AND #2 AND #3	98
#05	"hypogonadotropic hypogonadism"[TIAB] AND male[TW] AND (fertility[TIAB] OR infertility[TIAB]) AND (Menotropin*[TIAB] OR "Human Menopausal Gonadotropin"[TIAB] OR "Human Menopausal Gonadotropins"[TIAB] OR "hCG-rFSH"[TIAB] OR hMG[TIAB] OR GnRH[TIAB])	127
#06	#4 OR #5	218
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	80
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	3
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	2
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TIAB] OR consensus[TI])	3
#11	#7 AND "Review"[PT]	25
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	29
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	4
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	6
#15	(#13 OR #14) NOT #12	6

#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR ("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB])	19
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	13

【引用文献】

- 1) Young J, et al. Endocr Rev 2019; 40: 669–710.
- 2) Gao Y, et al. BMC Endocr Disord 2018; 18: 85.
- 3) Zhang M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2449–55.
- 4) Lin J, et al. Medicine (Baltimore) 2019; 98: e16616.
- 5) Dwyer AA, et al. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1790–5.

CQ 14-2

女性ゴナドトロピン分泌低下症（成人期）において、妊孕性獲得のための治療としてゴナドトロピン療法は推奨できるか？

推 奨

女性ゴナドトロピン分泌低下症（成人期）において、妊孕性獲得のための治療としてゴナドトロピン療法を行うことを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 88.9%）、エビデンスレベル：C】

【解説】

女性ゴナドトロピン分泌低下症では性ステロイド分泌低下に伴う様々な症候をきたし、①二次性徴の欠如や進行停止、②月経異常（無月経、無排卵周期症、稀発月経）、③性欲低下、不妊、④陰毛・恥毛の脱落、性器萎縮、乳房萎縮などがみられる。

不妊症の原因として女性ゴナドトロピン分泌低下症の占める割合は少ないが、治療可能な病態として認識されており、ゴナドトロピン療法により妊孕性が回復する可能性がある¹⁾。卵胞発育および排卵には FSH および LH の両者が必要であり、ゴナドトロピン療法では、FSH 製剤により卵胞発育を促した上で hCG 製剤による排卵誘発が行われる。先天性ゴナドトロピン分泌低下症（CHH）など視床下部性腺機能低下症に対する治療として、GnRH 間欠皮下療法も行われる。GnRH 療法はゴナドトロピン療法と比較して多胎や卵巣過剰刺激症候群をきたしにくいと考えられているが、GnRH 持続皮下注ポンプの使用は煩雑であるために、ゴナドトロピン療法が選択されることが多い。ゴナドトロピン療法や GnRH 療法により妊娠に至らない場合には体外受精も行われる。

女性 CHH に対してゴナドトロピン療法を行った上で生殖補助医療を実施した 11 論文の review では、全体で平均 48% の妊娠率が示された²⁾。有害事象として、流産、多胎、卵巣過剰刺激症候群、異所性妊娠がみられたが、他治療と比較して有意に多いとはいえない結果であった。

ゴナドトロピン療法のプロトコールに関する検討として、2008 年より 2011 年にイタリアで行われた、女性ゴナドトロピン分泌低下症 35 例を対象として、rFSH/rLH 投与群と hMG 投与群とを比較検討した前向き研究では、前者の方が有意に妊娠率は高かった（rFSH/rLH 群：55.6%，hMG 群：23.3%）³⁾。一方、2010 年より 2018 年にトルコで行われた、女性ゴナドトロピン分泌低下症 99 例を対象として、rFSH+rLH 投与群と hMG 投与群とを後方視的に解析した研究では、両群間で妊娠率に有意差はみられなかった（rFSH+rLH 群：17.6%，hMG 群：16.9%）⁴⁾。2013 年より 2016 年に中国で行われた、女性ゴナドトロピン分泌低下症 46 例を対象として、hMG+少量 hCG 投与による効果を後方視的に解析した研究では、体外受精による妊娠率は 59.5% であった⁵⁾。本研究では対照として卵管性不妊 68 例に対する hMG 療法の効果も解析されており、体外受精による妊娠率は 44.1% であった。

以上のように、女性ゴナドトロピン分泌低下症において、妊孕性獲得のための治療としてゴナドトロピン療法の有用性は広く認知されており、本治療を行うことを提案する。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で, hypogonadism (性腺機能低下症) female (女性), gonadotropins/menotropins (性腺刺激ホルモン), gonadotropin-releasing hormone/GnRH (性腺刺激ホルモン放出ホルモン), fertility (妊孕性), infertility (不妊), hCG (ヒト絨毛性ゴナドトロピン), hMG (ヒト閉経期ゴナドトロピン), rFSH (遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン) をキーワードとして用い, 検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした.

The Cochrane Library より 4 編, PubMed より 89 編, 医中誌 Web より 58 編の論文が検索され, 抄録査読による一次スクリーニングで 24 編の論文が抽出された. さらに, 二次スクリーニングとして 7 編の論文を選択した.

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Hypogonadism"[Mesh]	13,534
#02	"Female"[Mesh]	9,020,870
#03	"Gonadotropins/therapeutic use"[Mesh] OR "Gonadotropin-Releasing Hormone"[Mesh]	41,202
#04	#1 AND #2 AND #3	635
#05	"hypogonadotropic hypogonadism"[TIAB] AND female[TW] AND (fertility[TIAB] OR infertility[TIAB]) AND (Menotropin*[TIAB] OR Gonadotropin*[TIAB] OR hCG[TIAB] OR hMG[TIAB] OR GnRH[TIAB])	129
#06	#4 OR #5	714
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	166
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	2
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	1
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	2
#11	#7 AND "Review"[PT]	41
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	43
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	5
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	13
#15	(#13 OR #14) NOT #12	12
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR ((survival analysis*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	46
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	34

【引用文献】

- 1) Young J, et al. *Endocr Rev* 2019; 40: 669–710.
- 2) Gao Y, et al. *BMC Endocr Disord* 2018; 18: 85.
- 3) Carone D, et al. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 996–1002.
- 4) Huseyin K, et al. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019; 48: 833–8.
- 5) Jiang S, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88: 77–87.

TSH 分泌低下症

CQ 15-1

TSH 分泌低下症におけるレボチロキシン補充量の目安として、血清遊離 T4 濃度を指標とすることが推奨されるか？

推 奨

TSH 分泌低下症においてレボチロキシン補充量の目安として、血清遊離 T4 濃度を指標とすることを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 94.4%），エビデンスレベル：D】

【解説】

TSH 分泌低下症（中枢性甲状腺機能低下症）においては、生物学的活性の低下している TSH が分泌されている可能性があり、血清 TSH 値は低下せず、基準値内から軽度上昇を示すことがある。さらに視床下部-下垂体系が正常に機能していない可能性もあり、米国の甲状腺機能低下症のガイドラインでは診断、治療に当たっては FT4 を指標とすることが推奨されている¹⁾。また、レボチロキシンナトリウム補充により血清 TSH が基準値より低下することもある。

TSH 分泌低下症のレボチロキシンナトリウム補充量を検討した介入研究はないが、成長ホルモン分泌低下症に対して GH 補充を開始した 208 例を FT4 正常群、FT4 低下群（FT4 によりさらに 3 分位に分類）に分けた観察研究では、FT4 の基礎値は年齢、性別、IGF-I（SD スコア）とは無関係に、BMI およびウエスト周囲径と負の相関を示し、FT4 の変化量と BMI、除脂肪体重、拡張期血圧、総コレステロール、LDL コレステロールの変化量が負の相関関係を示すことが報告されている²⁾。32 例の中枢性甲状腺機能低下症を含む甲状腺機能低下症 116 例の甲状腺ホルモン補充療法中の観察研究では、中枢性甲状腺機能低下症では、FT3 値、FT3/FT4 比が補充療法中の原発性甲状腺機能低下症群に比べ有意に低値であり、さらに FT4 < 1.10 ng/dl の中枢性甲状腺機能低下症では、補充療法中の原発性甲状腺機能低下症群に比べ体温が低かったが、FT4 値が 1.10 ng/dl 以上の患者では差が認められなかったことが報告されている³⁾。

しかし、甲状腺ホルモン補充療法中の TSH 分泌低下症 74 例における甲状腺機能と放射線学的椎体骨折の関係を調べた観察研究では、放射線学的椎体骨折が高い血清 FT4 値 ($p=0.03$)、高用量のレボチロキシンナトリウム補充量 ($p=0.005$)、長い罹病期間 ($p=0.05$) と関連しており、レボチロキシンナトリウムの過剰投与が一部の下垂体機能低下症における骨折リスクに影響を与える可能性も報告されている⁴⁾。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、hypothyroidism（甲状腺機能低下症）、hypopituitarism（下垂体機能低下症）、thyroxine/T4（チロキシン）、free thyroxine/FT4（遊離チロキシン）、thyroid-stimulating hormone/thyrotropin（甲状腺刺激ホルモン）をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 47 編, PubMed より 250 編, 医中誌 Web より 121 編の論文が検索され, 抄録査読による一次スクリーニングで 112 編の論文が抽出された. さらに, 二次スクリーニングとして 31 編の論文を選択した.

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Hypothyroidism/therapy"[Mesh] OR "Hypopituitarism/therapy"[Mesh]	9,820
#02	"Thyroxine/therapeutic use"[Mesh]	9,382
#03	"Thyroxine/blood"[Mesh]	20,344
#04	#1 AND #2 AND #3	898
#05	((("thyroid-stimulating hormone"[TI] OR thyrotrophin[TI] OR thyrotropin[TI] OR TSH[TI]) AND deficienc*[TI]) OR hypothyroidism[TI] OR hypopituitarism[TI]) AND (levothyroxine[TI] OR "levothyroxine"[TI] OR Thyroxine[TI]) AND (ft4[TIAB] OR T4[TIAB] OR "free thyroxine"[TIAB])	380
#06	#4 OR #5	1,176
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	369
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	9
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	6
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	14
#11	#7 AND "Review"[PT]	38
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	52
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	49
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	70
#15	(#13 OR #14) NOT #12	71
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	196
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	127

【引用文献】

- 1) Garber JR, et al. Thyroid 2012; 22: 1200–35.
- 2) Klose M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 3802–10.
- 3) Hirata Y, et al. Eur J Endocrinol 2015; 173: 247–56.
- 4) Mazziotti G, et al. Eur J Endocrinol 2014; 170: 893–9.

CQ 15-2

TSH 分泌低下症においてレボチロキシン補充により，血清遊離 T4 濃度を基準範囲内上半分とすることが予後の改善のために推奨されるか？

推 奨

TSH 分泌低下症においてレボチロキシン補充により，血清遊離 T4 濃度を基準範囲内上半分とすることを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 88.8%），エビデンスレベル：D】

【解説】

甲状腺機能低下症の治療は甲状腺ホルモン薬の補充であるが，TSH 分泌低下症では原発性甲状腺機能低下症と異なり，血清 TSH 値が治療の指標とならない（CQ 15-1）。米国の成人における甲状腺機能低下症のガイドラインでは，TSH 分泌低下症の血清 FT4 濃度を基準範囲内上半分にすることを推奨しているが，エビデンスはない（CQ 15-1）¹⁾。

さらに CQ 15-1 に示したように，血清 FT4 正常高値群では体重・血圧・体温・脂質プロファイルの改善を認めた一方で^{2,3)}，放射線学的椎体骨折のリスクが上昇したとの報告もある⁴⁾。したがって，長期的な生命予後に関する報告はなく，エビデンスはない。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で, hypothyroidism (甲状腺機能低下症), hypopituitarism (下垂体機能低下症), thyroxine/T4 (チロキシン), free thyroxine/FT4 (遊離チロキシン), thyroid-stimulating hormone/thyrotropin (甲状腺刺激ホルモン) をキーワードとして用い，検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 47 編，PubMed より 250 編，医中誌 Web より 121 編の論文が検索され，抄録査読による一次スクリーニングで 112 編の論文が抽出された。さらに，二次スクリーニングとして 31 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式（2021 年 5 月 16 日検索，太字は検索された文献）

No.	検索式	検索件数
#01	"Hypothyroidism/therapy"[Mesh] OR "Hypopituitarism/therapy"[Mesh]	9,820
#02	"Thyroxine/therapeutic use"[Mesh]	9,382
#03	"Thyroxine/blood"[Mesh]	20,344
#04	#1 AND #2 AND #3	898
#05	((("thyroid-stimulating hormone"[TI] OR thyrotrophin[TI] OR thyrotropin[TI] OR TSH[TI]) AND deficienc*[TI]) OR hypothyroidism[TI] OR hypopituitarism[TI]) AND (levothyroxine[TI] OR "levothyroxine"[TI] OR Thyroxine[TI]) AND (ft4[TIAB] OR T4[TIAB] OR "free thyroxine"[TIAB])	380
#06	#4 OR #5	1,176
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	369

#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	9
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	6
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	14
#11	#7 AND "Review"[PT]	38
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	52
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	49
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	70
#15	(#13 OR #14) NOT #12	71
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	196
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	127

【引用文献】

- 1) Garber JR, et al. Thyroid 2012; 22: 1200–35.
- 2) Klose M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 3802–10.
- 3) Hirata Y, et al. Eur J Endocrinol 2015; 173: 247–56.
- 4) Mazziotti G, et al. Eur J Endocrinol 2014; 170: 893–9.

偶発的下垂体腫瘍

CQ 16-1

頭蓋内進展は乏しいが、海綿静脈洞や蝶形骨洞に浸潤・増大する偶発的下垂体腫瘍に手術は推奨されるか？

推 奨

頭蓋内進展は乏しいが、海綿静脈洞や蝶形骨洞に浸潤・増大する偶発的下垂体腫瘍で、下垂体腫瘍（腺腫）の場合は年齢や腫瘍の増大速度を考慮した上で手術を提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 94.4%）、エビデンスレベル：C】

【解説】

偶発的下垂体腫瘍とは慢性頭痛、めまい、頭部外傷、健診など下垂体腫瘍による症候（視野障害、下垂体機能低下症など）以外の理由で施行された画像検査（CT、MRI など）で偶然に発見された下垂体部腫瘍あるいは腫瘍性病変と定義される。これらの治療について、脳ドックのガイドライン（2019改訂第5版）では充実性腫瘍の場合、視路に接触または視路の挙上が見られれば手術が勧められると示されている¹⁾。また、米国内分泌学会の診療ガイドラインにおいてもMRIにて視神経や視交叉に接するか圧迫する病変については手術が推奨されている²⁾。

自然経過での腫瘍の増大については、偶発的下垂体腫瘍および非機能性下垂体腫瘍の自然史におけるメタ解析ではマクロ下垂体腫瘍は年間12.5%、充実性病変は年間5.7%の患者で増大し、これはマイクロ下垂体腫瘍や嚢胞性病変よりも腫瘍増殖傾向が強いと報告されている³⁾。また、前述の米国内分泌学会の診療ガイドラインにおいても、腫瘍が増大傾向にある場合は手術を提案するとしている²⁾。

浸潤性下垂体腫瘍の治療成績についてはいくつかの単施設後方視的観察研究がある。2016年に報告された海綿静脈洞浸潤のある下垂体腫瘍（腺腫）52例（機能性25例を含む）に対する拡大経蝶形骨手術の治療成績では、63.5%で全摘出が達成されKnosp grade 3が92.3%とgrade 4の53.8%よりも有意に全摘率が高く、手術時間も短かったとしている⁴⁾。また、非機能性下垂体腫瘍の中で症候性48例と無症候性28例の検討では、全摘出率は症候性（58%）よりも無症候性（82%）で有意に高く（ $p=0.03$ ）、さらにKnosp grade 3-4で有意に低かった（ $p=0.01$ ）⁵⁾。一方、最大径3cm以上の下垂体腫瘍28例（機能性6例を含む）に対する内視鏡下経鼻手術の成績では、腫瘍体積が大きいほど摘出率が低く、大きな嚢胞形成、不均一な造影効果、Knosp gradeが2以下、軟らかい腫瘍、および腫瘍内出血が全摘出に関与しており、蝶形骨洞内進展は全摘出に関連がなかったとの報告もある⁶⁾。

浸潤性下垂体腫瘍に対する外科治療の合併症については、前述のBaoらの報告がある。これによると、52例中11例（21.2%）に術後合併症が認められた。内訳は一過性脳神経麻痺5例、汎下垂体機能低下症2例、髄液漏1例、髄膜炎1例、片側失明1例、永続的尿崩症1例であった⁴⁾。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で, pituitary neoplasms（下垂体腫瘍）, surgery/surgical procedures（手術療法）, incidental findings（偶発的所見）, sphenoid sinus（蝶形骨洞）, cavernous sinus（海

綿静脈洞) をキーワードとして用い、検索期間は2010年1月から2020年12月とした。

The Cochrane Library より1編, PubMed より36編, 医中誌 Web より7編の論文が検索され, 抄録査読による一次スクリーニングで26編の論文が抽出された。さらに, 二次スクリーニングとして13編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021年5月16日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Pituitary Neoplasms/surgery"[Mesh] OR ("Pituitary Neoplasms"[Mesh] AND "Surgical Procedures, Operative"[Mesh])	9,678
#02	"Incidental Findings"[Mesh]	10,879
#03	"Sphenoid Sinus"[Mesh] OR "Cavernous Sinus"[Mesh]	7,919
#04	#1 AND #2 AND #3	2
#05	("Pituitary incidentaloma"[TIAB] OR "Pituitary incidentalomas"[TIAB] OR (("Pituitary Neoplasm"[TIAB] OR "Pituitary Neoplasms"[TIAB] OR "Pituitary Tumor"[TIAB] OR "Pituitary Tumors"[TIAB] OR "Pituitary Adenoma"[TIAB] OR "Pituitary Adenomas"[TIAB] OR "Pituitary Carcinoma"[TIAB] OR "Pituitary Carcinomas"[TIAB] OR "Pituitary Cancer"[TIAB] OR "Pituitary Cancers"[TIAB]) AND (incidental*[TIAB] OR consistency[TIAB]))) AND (surgery[TIAB] OR surgical[TIAB] OR operati*[TIAB] OR intraoperative*[TIAB] OR preoperative*[TIAB] OR postoperative*[TIAB] OR dissection[TIAB]) AND ("Cavernous Sinus"[TIAB] OR "Sphenoid Sinus"[TIAB] OR Transsphenoidal[ALL])	140
#06	#4 OR #5	141
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	86
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	1
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	2
#11	#7 AND "Review"[PT]	11
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	13
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	0
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	0
#15	(#13 OR #14) NOT #12	0
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB] OR "prospectively assessed"[TIAB]) NOT medline[SB]))	26
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	23

【引用文献】

- 1) 脳ドックのガイドライン 2019 改訂委員会 脳ドックのガイドライン 2019 [改訂・第5版] 2019: 75-7.
- 2) Freda PU, et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 894-904.

- 3) Fernández-Balsells MM, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 905–12.
- 4) Bao X, et al. *Pituitary* 2016; 19: 1–10.
- 5) Messerer M, et al. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 2514–20.
- 6) Azab WA, et al. *World Neurosurg* 2019; 126: e793–802.

CQ 16-2

視機能障害がなく、下垂体前葉機能低下症を有する偶発的下垂体腫瘍患者に手術は勧められるか？

推 奨

視機能障害がなく、下垂体前葉機能低下症を有する偶発的下垂体腫瘍患者は、年齢や手術合併症を十分に考慮した上で手術を提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 94.4%）、エビデンスレベル：C】

【解説】

偶発的下垂体腫瘍に対する米国内分泌学会の診療ガイドラインにおいて、MRIにて視神経や視交叉に接するか圧迫する病変については手術を推奨し、さらに手術を提案するものとして、腫瘍増大、視神経との距離が近く妊娠を希望する場合、持続する頭痛、さらに下垂体機能低下症を挙げている¹⁾。

偶発的下垂体腫瘍に対する下垂体機能低下症の頻度についてはいくつかの報告がある。偶発的下垂体腫瘍の中で臨床的非機能性下垂体腫瘍（腺腫）371例の検討では、23.7%の患者が下垂体機能低下症を呈しており、これは65歳以上のマクロ下垂体腫瘍に多かった。また、経過観察中に5.2%の症例で新たに下垂体機能低下が出現し、そのうち60%は腫瘍増大とは関連がなかった²⁾。またスペインからの多施設後ろ向き研究で、臨床的非機能性下垂体腫瘍189例中、57例（30.1%）が偶発腫瘍であった。その中で下垂体機能低下症は14例（24.6%）に認められ、そのうち1例（1.8%）は汎下垂体機能低下症であった。さらに、その中で性腺機能低下が13例（22.8%）と最も多かった³⁾。一方、米国からの臨床的非機能性下垂体腫瘍269例の前向き研究では、症候性の58.7%、偶発腫瘍の27.4%が下垂体機能低下症を有しており、偶発腫瘍群の患者は高齢者が多かったとしている⁴⁾。また高齢者とそれ以外の患者の手術成績について、1,104名の経蝶形骨手術が行われた下垂体腫瘍の単施設後ろ向き観察研究がある。これによると65歳以上の高齢者において術前および術後3日間の下垂体機能低下症の発生率が高く、術前の下垂体機能低下からの回復が困難と報告している⁵⁾。本邦からも単施設後ろ向き観察研究が報告されている。術前診断が臨床的非機能性下垂体腫瘍であった内視鏡下経鼻的手術症例145例（偶発腫瘍群79例、症候性腫瘍群66例）について両群で比較検討したところ、術前の下垂体機能低下症はGH、ACTH、ゴナドトロピンに関して症候性腫瘍群で多かった。そして術後の下垂体機能は偶発腫瘍群の方が良好に保たれており（下垂体機能低下なし：偶発腫瘍群58.2% vs 症候性腫瘍群28.8%、 $p < 0.01$ ）、多変量解析において術後の3系統以上の重度下垂体機能低下症をきたす関連因子は、男性（OR, 4.152; 95% CI, 1.270–13.577; $p < 0.05$ ）、腫瘍最大径（OR, 1.077; 95% CI, 1.011–1.147; $p < 0.05$ ）、および症候性腫瘍（OR, 5.307; 95% CI, 1.543–16.444; $p < 0.01$ ）であった⁶⁾。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、pituitary neoplasms（下垂体腫瘍）、surgery/surgical procedures（手術療法）、incidental findings（偶発的所見）、hypopituitarism（下垂体機能低下症）をキーワードとして用い、検索期間は2010年1月から2020年12月とした。

PubMed より23編、医中誌 Web より3編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで22編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして7編の論文を選択した。また上記の検

索に含まれなかった，手術を受けた偶発的下垂体腫瘍の調査，および偶発的あるいは症候性非機能性下垂体腫瘍の臨床的特徴と手術成績の比較についての論文1編を追加した。

PubMed 文献検索式 (2021年5月16日検索，太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Pituitary Neoplasms/surgery"[Mesh] OR ("Pituitary Neoplasms"[Mesh] AND "Surgical Procedures, Operative"[Mesh])	9,678
#02	"Incidental Findings"[Mesh]	10,879
#03	"Hypopituitarism"[Mesh]	9,337
#04	#1 AND #2 AND #3	7
#05	("Pituitary incidentaloma"[TIAB] OR "Pituitary incidentalomas"[TIAB] OR (("Pituitary Neoplasm"[TIAB] OR "Pituitary Neoplasms"[TIAB] OR "Pituitary Tumor"[TIAB] OR "Pituitary Tumors"[TIAB] OR "Pituitary Adenoma"[TIAB] OR "Pituitary Adenomas"[TIAB] OR "Pituitary Carcinoma"[TIAB] OR "Pituitary Carcinomas"[TIAB] OR "Pituitary Cancer"[TIAB] OR "Pituitary Cancers"[TIAB]) AND (incidental*[TIAB] OR consistency[TIAB]))) AND (surgery[TIAB] OR surgical[TIAB] OR operati*[TIAB] OR intraoperative*[TIAB] OR preoperative*[TIAB] OR postoperative*[TIAB] OR dissection[TIAB]) AND (Hypopituitarism[ALL] OR "Pituitary Insufficiency"[TIAB] OR "Adenohypophyseal Hyposecretion"[TIAB] OR "Anterior Pituitary Hyposecretion Syndrome"[TIAB] OR "Postpartum Hypopituitarism"[TIAB] OR "Postpartum Panhypopituitarism"[TIAB] OR "Postpartum Pituitary Insufficiency"[TIAB])	59
#06	#4 OR #5	61
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	36
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	2
#11	#7 AND "Review"[PT]	14
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	15
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	1
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	0
#15	(#13 OR #14) NOT #12	1
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	13
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	7

【引用文献】

- 1) Freda PU, et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 894–904.
- 2) Tresoldi AS, et al. Neuroendocrinology 2020; 110: 595–603.

- 3) Iglesias P, et al. *Horm Metab Res* 2017; 49: 654–9.
- 4) Freda PU, et al. *J Endocr Soc* 2020; 4: bvaa021.
- 5) Liu J, et al. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 1924–30.
- 6) Ono M, et al. *Endocr J* 2021; 68: 561–71.

自己免疫性視床下部下垂体炎

CQ 17-1

自己免疫性視床下部下垂体炎の診断において、下垂体生検をすることは推奨できるか？

推 奨

自己免疫性視床下部下垂体炎の診断において、下垂体生検を実施することを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%）、エビデンスレベル：C】

【解説】

診断における下垂体生検の果たす役割についての介入試験は存在しない。観察研究が5報存在するが¹⁻⁵⁾、診断基準が日本とは異なる場合があることに注意する。2011年から2019年に中国のPekin Union Medical College Hospitalで下垂体生検を受けた124例の報告では、腫瘍性疾患でラトケ嚢胞および炎症/感染性疾患と比し年齢が低かったこと以外には、臨床像に差は認められなかった¹⁾。1999年から2017年にトルコのHacettepe University Hospitalで下垂体炎と診断された20例の報告では、そのうち16例が病理診断され、8例がリンパ球性下垂体炎であった一方、6例はgranulomatous hypophysitis、1例はxantho-granulomatous hypophysitis、1例はlymphogranulomatous hypophysitisであった²⁾。2001年から2016年にドイツのUniversity Medical Center Hamburg-EppendorfおよびUniversity of Erlangenでリンパ球性下垂体炎と病理診断された29症例のうち12例がIgG4関連下垂体炎であった³⁾。同じくドイツのthe Pituitary Working Group of the German Society of Endocrinologyが2013年にドイツ国内で実施した後ろ向き横断的コホート研究において76例の下垂体炎症例（臨床診断40例、病理診断36例）が集められ、病型が確定できた病理診断33例（24例がリンパ球性下垂体炎、9例が肉芽腫性下垂体炎）について臨床的特徴を比較した報告では、肉芽腫性下垂体炎において頭痛や視交叉圧排による症状、内分泌障害の頻度が高い傾向が示されたが、それ以外に差異は認められなかった⁴⁾。1997年から2014年にかけて米国のUniversity of California at San Franciscoで認められた下垂体炎21例では、内訳がリンパ球性下垂体炎16例（2例は臨床診断）、肉芽腫性下垂体炎3例、IgG4関連下垂体炎1例、リンパ肉芽腫性下垂体炎1例であったが、臨床的特徴および画像所見について病型による差を認めなかった⁵⁾。

生検に伴う合併症に関する介入試験はなく、観察研究が1報存在する¹⁾。その報告では、2011年から2019年にPekin Union Medical College Hospitalで下垂体生検を受けた124例が検討された結果、生検後に6例で感染症、3例で髄液鼻漏（うち2例は外科的な修復治療を要した）、2例で視力障害、2例で視野障害、2例で眼球運動障害が発生した。一方、1例以外の全例において、それら合併症は治療により改善したと報告されている。

以上から、自己免疫性視床下部下垂体炎の診断において、下垂体生検を実施することを提案するが、今後下垂体生検の診断における感度・特異度を明らかにする研究が望まれる。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、autoimmune hypophysitis（自己免疫性下垂体炎）、pituitary disease（下垂体疾患）、biopsy（生検）をキーワードとして用い、検索期間は2010年1月から

2020年12月とした。

The Cochrane Library より2編, PubMed より59編, 医中誌 Web より25編の論文が検索され, 抄録査読による一次スクリーニングで85編の論文が抽出された。さらに, 二次スクリーニングとして5編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021年5月16日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Autoimmune Hypophysitis/diagnosis"[Mesh] OR "Autoimmune Hypophysitis/pathology"[Mesh] OR "Autoimmune Hypophysitis/anatomy and histology"[Mesh]	95
#02	("Pituitary Diseases/diagnosis"[Mesh] OR "Pituitary Diseases/pathology"[Mesh] OR "Pituitary Diseases/anatomy and histology"[Mesh]) AND ("Autoimmune Diseases/diagnosis"[Mesh] OR "Autoimmune Diseases/pathology"[Mesh] OR "Autoimmune Diseases/anatomy and histology"[Mesh])	537
#03	"Biopsy"[Mesh]	290,088
#04	(#1 OR #2) AND #3	25
#05	("Autoimmune Hypophysitis"[TIAB] OR "Lymphocytic Hypophysitis"[TIAB]) AND (biopsy[TIAB] OR biopsies[TIAB] OR pathology[TW])	326
#06	#4 OR #5	341
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	139
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	1
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#11	#7 AND "Review"[PT]	28
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	29
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	0
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	1
#15	(#13 OR #14) NOT #12	1
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	31
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	29

【引用文献】

- 1) Wang Z, et al. J Clin Neurosci 2020; 80: 215–22.
- 2) Oguz SH, et al. Horm Metab Res 2020; 52: 220–7.
- 3) Bernreuther C, et al. Brain Pathol 2017; 27: 839–45.
- 4) Honegger J, et al. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 3841–9.
- 5) Imber BS, et al. Pituitary 2015; 18: 630–41.

CQ 17-2

自己免疫性視床下部下垂体炎の治療において、薬理量のグルココルチコイドによる治療は生理的補充量に比して推奨できるか？

推 奨

自己免疫性視床下部下垂体炎の治療において、薬理量のグルココルチコイドによる治療を提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 88.9%）、エビデンスレベル：D】

【解説】

1999年から2016年に中国の Peking Union Medical College Hospital に入院した下垂体炎患者 50 例に対し、1) 薬理量ステロイド (26 例)、2) 手術 (9 例)、3) 減圧術に加え術後に薬理量ステロイド (6 例)、4) 経過観察 (9 例) の 4 群で治療効果を検討した後向き研究では、1) 全例、2) 全例、3) 全例、4) 2/9 例で下垂体腫大の改善が、1) 9/22 例、2) 0/5 例、3) 1/4 例、4) 0/5 例で下垂体前葉機能の改善が、1) 2/20 例、2) 1/6 例、3) 0/3 例、4) 2/9 例で下垂体後葉機能の改善が認められた¹⁾。ドイツの the Pituitary Working Group of the German Society of Endocrinology から報告された後向き横断研究では、下垂体炎患者に対する 1) ステロイドパルス療法 (29 例)、2) 手術 (28 例)、3) 経過観察 (22 例) の効果が 2013 年に検討された。その結果、1) 17/29 例、2) 21/28 例、3) 10/22 例で下垂体腫大の改善が、1) 4/22 例、2) 2/28 例、3) 6/22 例で下垂体機能の改善が認められた²⁾。2006 年から 2012 年にインド西部の 3 次医療センターで診断・治療された下垂体炎患者 24 例に対し、1) ステロイドパルス療法 (4 例)、2) 手術 (5 例)、3) 経過観察 (15 例) の 3 群で治療効果を検討した後向き研究では、1) 全例、2) 不明、3) 全例で下垂体腫大の改善が、1) 全例、2) 1/5 例、3) 5/15 例で完全または部分的な下垂体機能の改善が認められた³⁾。2008 年から 2015 年にイタリアの Catholic University of the Sacred Heart で臨床的に診断された下垂体炎患者 20 例に対し、1) 薬理量ステロイド (プレドニゾロン 50 mg/日) (12 例)、2) 経過観察 (8 例) の 2 群で治療効果を検討した後向き研究では、1) 8/12 例、2) 6/8 例で下垂体腫大の改善が、1) 8/12 例、2) 2/8 例で下垂体機能の改善が認められた⁴⁾。1999 年から 2017 年にトルコの Hacettepe University Hospital に入院した下垂体炎患者 20 例に対し、1) 薬理量ステロイド (ステロイドパルス療法またはメチルプレドニゾロン 60 mg/日) (4 例)、2) 手術 (16 例) の 2 群で治療効果を検討した後向き研究では、1) 全例、2) 全例で下垂体腫大の改善が、1) 1/4 例、2) 0/15 例で下垂体機能の改善が認められた⁵⁾。2011 年から 2018 年に中国の単施設で登録された 20 例の下垂体炎に対し、1) 薬理量ステロイド (ステロイドパルス療法) (6 例)、2) 手術 (10 例)、3) 経過観察 (4 例) の 3 群で治療効果を検討した後向き研究では、1) 5/6 例、2) 全例、3) 1/4 例で下垂体腫大の改善が、1) 3/6 例、2) 2/10 例、3) 0/4 例で下垂体機能の改善が認められた⁶⁾。2008 年から 2016 年にイタリアの University of Pisa で診断された 4 例のリンパ球性下垂体炎と 8 例のリンパ球性漏斗下垂体後葉炎に対する後向き研究では、1) 前者には薬理量ステロイドが、2) 後者の 4 例には薬理量ステロイド投与、3) 残りの 4 例は経過観察が行われた。その結果、1) の全例で下垂体腫大の改善が、1) 2/4 例、2) 1/4 例、3) 0/4 例で下垂体機能の改善が認められた⁷⁾。これらの報告では薬理量のグルココルチコイド治療と手術または経過観察との効果が比較されているが、生理的補充量との比較は検討されていない。また、本疾患に対する薬理量のグルココルチコイド療法の有害事象を検討した介入試験および観察試験は存在しない。

薬理量のグルココルチコイドにより下垂体腫大や下垂体機能の改善がみられた症例が報告されていることから、自己免疫性視床下部下垂体炎の治療において、薬理量のグルココルチコイドによる治療を提案するが、今後薬理量と生理的補充量のグルココルチコイドによる治療効果を直接比較する研究が望まれる。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で, autoimmune hypophysitis (自己免疫性下垂体炎), pituitary disease (下垂体疾患), glucocorticoids (グルココルチコイド) をキーワードとして用い, 検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

The Cochrane Library より 3 編, PubMed より 57 編, 医中誌 Web より 95 編の論文が検索され, 抄録査読による一次スクリーニングで 121 編の論文が抽出された。さらに, 二次スクリーニングとして 7 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Autoimmune Hypophysitis/therapy"[Mesh]	61
#02	("Pituitary Diseases/therapy"[Mesh] AND "Autoimmune Diseases"[Mesh]) OR ("Pituitary Diseases"[Mesh] AND "Autoimmune Diseases/therapy"[Mesh])	511
#03	"Glucocorticoids"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[PA] OR "Steroids"[Mesh]	901,418
#04	(#1 OR #2) AND #3	188
#05	("Autoimmune Hypophysitis"[TIAB] OR "Lymphocytic Hypophysitis"[TIAB]) AND (glucocorticoid*[TIAB] OR steroid*[TIAB] OR prednisone[TIAB])	126
#06	#4 OR #5	288
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	125
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	2
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	1
#11	#7 AND "Review"[PT]	25
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	26
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	2
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	4
#15	(#13 OR #14) NOT #12	4
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR "follow-up"[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	32
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	27

【引用文献】

- 1) Wang S, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 87: 177–84.
- 2) Honegger J, et al. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 3460–9.
- 3) Khare S, et al. Pituitary 2015; 18: 16–22.
- 4) Chiloiro S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 3877–89.
- 5) Oguz SH, et al. Horm Metab Res 2020; 52: 220–7.
- 6) Zhu Q, et al. World Neurosurg 2019; 127: e22–9.
- 7) Lupi I, et al. Eur J Endocrinol 2017; 177: 127–35.

IgG4 関連下垂体炎

CQ 18-1

IgG4 関連下垂体炎の診断において、血清 IgG4 濃度の上昇を基準とすることは推奨できるか？

推 奨

IgG4 関連下垂体炎の診断において、血清 IgG4 濃度の上昇を基準とすることを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 94.4%）、エビデンスレベル：D】

【解説】

IgG4 関連疾患は、種々の組織における IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とする全身性疾患である。下垂体における IgG4 陽性形質細胞の浸潤および下垂体機能低下症が認められる IgG4 関連下垂体炎は 2004 年に初めて報告された¹⁾。2011 年に Leporati らは IgG4 関連下垂体炎の自験例 1 例と 11 例の文献的報告に基づき、IgG4 関連下垂体炎の診断基準を提唱した²⁾。この基準によると下垂体病理組織が得られない場合にも、下垂体 MRI 所見、血清 IgG4 濃度の上昇 (>140 mg/dl) およびステロイド治療への反応性を認める場合は IgG4 関連下垂体炎と診断される²⁾。2020 年に報告された IgG4 関連下垂体炎の診断基準³⁾では、下垂体機能低下症と画像所見（下垂体のびまん性腫大または下垂体茎の肥厚）に加えて、下垂体病理組織において IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める場合に「確実例」と診断される。一方で下垂体病理組織が得られず、下垂体機能低下症と画像所見に加えて血清 IgG4 濃度の増加（135 mg/dl 以上）を認める場合には「疑い例」となる。しかしながら、下垂体生検の施行が困難である症例も少なくない。

血清 IgG4 濃度は、IgG4 関連下垂体炎の多くの症例で上昇が認められるが、その診断における感度・特異度をアウトカムとした報告はない。Li らは Leporati らの診断基準に合致した IgG4 関連下垂体炎 76 例の review で、血清 IgG4 濃度が測定された 55 例中 42 例（76.4%）で上昇が認められ、男性の方が女性に比し有意に高値であり（男性 425.0 mg/dl vs 女性 152.5 mg/dl, $p=0.029$ ）、血清 IgG4 濃度高値の症例では正常値の症例と比し高齢で多臓器病変を有する割合が高かったと報告している⁴⁾。同様に、Shikuma らは Leporati らの診断基準に合致した IgG4 関連下垂体炎 84 例の review で、ステロイド投与前の血清 IgG4 濃度が得られた 69 例中 56 例（81.2%）で上昇が認められ、男性の方が女性に比し有意に高値であった（男性 405 mg/dl vs 女性 226 mg/dl, $p=0.028$ ）と報告している⁵⁾。一方、組織学的に診断された IgG4 関連下垂体炎 22 例（男女比 1:1）の review において、血清 IgG4 濃度が得られた 19 例中上昇が認められたのは 6 例（31.6%）であり、このうち女性は 1 例のみであった⁶⁾。従って、IgG4 関連下垂体炎は一部の症例、特に女性の場合には、血清 IgG4 濃度が増加しない場合があると考えられる。また血清 IgG4 濃度は悪性疾患や他の自己免疫性疾患等においても上昇することがあり⁷⁾、IgG4 関連下垂体炎に必ずしも特異的ではない。

以上より血清 IgG4 濃度上昇は IgG4 関連下垂体炎において高率に認められ、非侵襲的に検査できる点からも診断に有用であると考えられるが、これのみで診断できるものではない。IgG4 関連下垂体炎の診断において、血清 IgG4 濃度の上昇を基準とすることを提案するが、血清 IgG4 濃度の IgG4 関連下垂体炎の診断における感度・特異度やカットオフ値を明らかにする研究が今後望まれる。

なお、本邦では血清 IgG4 濃度を Binding Site 社の測定系により測定しており、血清 IgG4 濃度のカッ

トオフ値が 135 mg/dl と設定されている。一方、欧米では Binding Site 社の他に Siemens 社の測定系も使用されているが、Siemens 社での測定値は Binding Site 社よりも高値であることが報告されており⁸⁾ 注意が必要である。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、hypophysitis (下垂体炎), diagnosis (診断), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin G4 (IgG4) をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

PubMed より 73 編、医中誌 Web より 44 編の論文が検索され、抄録査読による一次スクリーニングで 100 編の論文が抽出された。さらに、二次スクリーニングとして 9 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Hypophysitis/diagnosis"[Mesh]	141
#02	"Hypophysitis"[Mesh] AND "Diagnosis"[Mesh]	135
#03	"Immunoglobulin G"[Mesh]	147,837
#04	(#1 OR #2) AND #3	19
#05	(Hypophysitis[TIAB] OR Hypophysitides[TIAB]) AND ("Immunoglobulin G4"[TIAB] OR IgG4[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR histolog*[TIAB] OR patholog*[TIAB] OR histopatholog*[TIAB] OR screen*[TIAB])	117
#06	#4 OR #5	119
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	110
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	1
#11	#7 AND ("Review"[PT] OR review[TIAB])	61
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	61
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	0
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	0
#15	(#13 OR #14) NOT #12	0
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR cohort*[TIAB] OR "immunohistochemical study"[TIAB] OR ("survival analysis"[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	15
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	12

【引用文献】

- 1) van der Vliet HJJ, et al. *Ann Intern Med* 2004; 141: 896–7.
- 2) Leporati P, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1971–80.
- 3) Takagi H, et al. *Endocr J* 2020; 67: 373–8.
- 4) Li Y, et al. *Int J Endocrinol* 2019: 5382640.
- 5) Shikuma J, et al. *Pituitary* 2017; 20: 282–91.
- 6) Uccella S, et al. *Virchows Arch* 2019; 475: 373–81.
- 7) Stone JH, et al. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 927–39.
- 8) Wilson C, et al. *Clin Biochem* 2013; 46: 1751–5.

CQ 18-2

IgG4 関連下垂体炎の診断において、病理組織の IgG4 陽性形質細胞浸潤を基準とすることは推奨できるか？

推 奨

IgG4 関連下垂体炎の診断において、病理組織の IgG4 陽性形質細胞浸潤を基準とすることを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%），エビデンスレベル：C】

【解説】

2011 年に提唱された IgG4 関連下垂体炎の診断基準¹⁾では、下垂体病理組織が得られない場合でも、下垂体 MRI 所見、血清 IgG4 濃度の上昇およびステロイド治療への反応性を認める場合 IgG4 関連下垂体炎と診断されるが、2020 年に報告された IgG4 関連下垂体炎の診断基準²⁾では、下垂体生検で病変部位に IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めた場合に「確実例」と診断される。しかしながら、IgG4 関連下垂体炎は病理組織の IgG4 陽性形質細胞浸潤により確定診断されるが、基準となる IgG4 陽性形質細胞数の診断における感度・特異度をアウトカムとした報告はない。日本の診断基準では、IgG4 陽性形質細胞数が 10/high-power field (HPF) を超える、または IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上であることをカットオフとしており、この基準は IgG4 関連疾患（指定難病 300）の IgG4 関連疾患包括診断基準に準拠している。また、Leporati らの診断基準でも IgG4 陽性形質細胞数が 10/HPF を超えることを基準としており、これは自己免疫性膵炎で示されている Mayo Clinic criteria³⁾と Japan-Korea criteria⁴⁾に基づいているとされている。しかしながら、IgG4 陽性細胞は IgG4 関連下垂体炎以外の視床下部下垂体疾患（炎症、感染、腫瘍など）でも認められることから、少数の IgG4 陽性細胞の存在に基づいて IgG4 関連下垂体炎と診断することには注意を要するとした報告もある⁵⁾。したがって、IgG4 関連下垂体炎の診断基準としての下垂体生検組織における IgG4 陽性細胞数の基準についてはさらなる検討が必要と考えられる。

また、自験例 2 例と文献報告 22 例の病理組織学的に IgG4 関連下垂体炎と診断された症例の解析では、性別により臨床的特徴に差が認められたと報告されている。すなわち、女性例では 20~30 歳代での発症、下垂体病変単独、血清 IgG4 低値、他の自己免疫疾患の合併という特徴があり、男性例では高齢の発症、下垂体以外の IgG4 関連疾患の合併、血清 IgG4 高値という特徴が認められたと報告されている⁶⁾。この報告では、IgG4 関連下垂体炎は病理組織学的診断例においても heterogenous な疾患と考えられるため、若年女性で下垂体以外に IgG4 関連病変がない症例は lymphocytic hypophysitis with abundant IgG4⁺ plasma cells とすること、下垂体以外の IgG4 関連病変がある、または血清 IgG4 値が高値のときにのみ IgG4 関連下垂体炎と診断することが提唱されている。

以上から、IgG4 関連下垂体炎の診断において、病理組織の IgG4 陽性形質細胞浸潤を基準とすることを提案するが、IgG4 陽性形質細胞浸潤の診断における感度・特異度や IgG4 陽性形質細胞数のカットオフ値を明らかにする研究が今後望まれる。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で、hypophysitis（下垂体炎）、diagnosis（診断）、immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin G4 (IgG4) をキーワードとして用い、検索期間は 2010 年 1

月から2020年12月とした。

PubMedより73編，医中誌Webより44編の論文が検索され，抄録査読による一次スクリーニングで100編の論文が抽出された。さらに，二次スクリーニングとして9編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式（2021年5月16日検索，太字は検索された文献）

No.	検索式	検索件数
#01	"Hypophysitis/diagnosis"[Mesh]	141
#02	"Hypophysitis"[Mesh] AND "Diagnosis"[Mesh]	135
#03	"Immunoglobulin G"[Mesh]	147,837
#04	(#1 OR #2) AND #3	19
#05	(Hypophysitis[TIAB] OR Hypophysitides[TIAB]) AND ("Immunoglobulin G4"[TIAB] OR IgG4[TIAB]) AND (diagnos*[TIAB] OR histolog*[TIAB] OR patholog*[TIAB] OR histopatholog*[TIAB] OR screen*[TIAB])	117
#06	#4 OR #5	119
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	110
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	1
#11	#7 AND ("Review"[PT] OR review[TIAB])	61
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	61
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	0
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	0
#15	(#13 OR #14) NOT #12	0
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR cohort*[TIAB] OR "immunohistochemical study"[TIAB] OR ("survival analysis"[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	15
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	12

【引用文献】

- 1) Loporati P, et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1971–80.
- 2) Takagi H, et al. Endocr J 2020; 67: 373–8.
- 3) Chari ST, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1010–6.
- 4) Otsuki M, et al. J Gastroenterol 2008; 43: 403–8.
- 5) Yuen KCJ, et al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2019; 33: 101276.
- 6) Uccella S, et al. Virchows Arch 2019; 475: 373–81.

CQ 18-3

IgG4 関連下垂体炎の治療において、薬理量のグルココルチコイドによる治療は生理的補充量に比して推奨できるか？

推 奨

IgG4 関連下垂体炎の治療において、薬理量のグルココルチコイドによる治療を提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 94.4%），エビデンスレベル：D】

【解説】

IgG4 関連下垂体炎に対する、薬理量のグルココルチコイドによる治療と生理的補充量のグルココルチコイドによる治療を比較した介入試験は存在しない。Leporati らにより提唱された IgG4 関連下垂体炎の診断基準¹⁾ ではグルココルチコイドへの反応性が項目の一つとされているため、多くの症例報告において薬理量のグルココルチコイドが投与されており、生理量のグルココルチコイドによる治療と直接比較した検討はないのが現状である。

グルココルチコイド治療による下垂体腫大の改善について画像的に評価したものとして、3 報の症例集積報告がある²⁻⁴⁾。2016 年に Shikuma らが報告した既報 84 症例の review では、薬理量のグルココルチコイド投与を受けた 39 例全例および生理量のグルココルチコイド投与を受けた 20 例中 18 例で下垂体腫大の縮小が認められた²⁾。2015 年から 2016 年に IgG4 関連下垂体炎を発症した 3 例を報告したスウェーデンの症例集積報告では、薬理量のグルココルチコイド投与を受けた 1 例および生理量のグルココルチコイド投与を受けた 2 例中 1 例で下垂体の MRI 所見の改善が認められたが、生理量のグルココルチコイドが投与された 1 例では下垂体茎の肥厚が持続したと報告されている³⁾。ただし、3 例とも外科的減圧術が施行されており、その影響を考慮する必要がある。2012 年から 2017 年に中国の Peking Union Medical College Hospital で IgG4 関連下垂体炎と診断され、治療経過がフォローアップされた 8 例の報告では、全例で薬理量のグルココルチコイドの投与が行われ、MRI 所見の改善が認められた⁴⁾。このように薬理量および生理量のグルココルチコイド治療のいずれにおいても下垂体腫大の改善が報告されている。

IgG4 関連下垂体炎に伴う自覚症状に対する効果については、定義が難しいこともあり、エビデンスが十分でないが、上述した中国の報告では薬理量のグルココルチコイドが投与された 8 例全例で症状の改善が認められた⁴⁾。

IgG4 関連下垂体炎に対する薬理量のグルココルチコイド療法有害事象について検討した介入試験および観察試験は存在しない。症例報告では、薬理量および生理量のいずれにおいても、グルココルチコイド開始後の尿崩症（仮面尿崩症）発生の報告が散見される⁵⁻⁸⁾。また、薬理量のグルココルチコイド投与ではステロイド漸減後に下垂体腫大が再燃する症例が報告されている^{4,9)}。

薬理量のグルココルチコイドにより下垂体腫大や下垂体機能の改善がみられた症例が報告されていることから、IgG4 関連下垂体炎の治療において、薬理量のグルココルチコイドによる治療を提案するが、薬理量と生理的補充量のグルココルチコイドによる治療効果を直接比較する研究が今後望まれる。

【文献検索】

The Cochrane Library, PubMed および医中誌 Web で, hypophysitis (下垂体炎), immunoglobulin G (IgG), glucocorticoids (グルココルチコイド) をキーワードとして用い, 検索期間は 2010 年 1 月から 2020 年 12 月とした。

PubMed より 37 編, 医中誌 Web より 20 編の論文が検索され, 抄録査読による一次スクリーニングで 55 編の論文が抽出された。さらに, 二次スクリーニングとして 8 編の論文を選択した。

PubMed 文献検索式 (2021 年 5 月 16 日検索, 太字は検索された文献)

No.	検索式	検索件数
#01	"Hypophysitis/therapy"[Mesh]	91
#02	"Immunoglobulin G"[Mesh]	147,837
#03	"Glucocorticoids"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[PA] OR "Steroids"[Mesh]	901,418
#04	#1 AND #2 AND #3	7
#05	(Hypophysitis[TIAB] OR Hypophysitides[TIAB]) AND ("Immunoglobulin G4"[TIAB] OR IgG4[TIAB]) AND (glucocorticoid*[TIAB] OR steroid*[TIAB] OR prednisone[TIAB])	61
#06	#4 OR #5	61
#07	#6 AND 2010:2020[DP]	56
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	1
#11	#7 AND "Review"[PT]	31
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	31
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	0
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	0
#15	(#13 OR #14) NOT #12	0
#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR ((survival analysis*[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	8
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	6

【引用文献】

- 1) Loporati P, et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1971–80.
- 2) Shikuma J, et al. Pituitary 2017; 20: 282–91.
- 3) Yuen KCJ, et al. Pituitary 2018; 21: 238–46.

- 4) Liu Y, et al. *Int J Endocrinol* 2018; 7637435.
- 5) Iseda I, et al. *Endocr J* 2014; 61: 195–203.
- 6) Sasaki-Yatabe M, et al. *Intern Med* 2017; 56: 47–53.
- 7) Bhagwat NM, et al. *Endokrynol Pol* 2016; 67: 622–6.
- 8) 長永真明, 他. *日老医誌* 2020; 57: 321–6.
- 9) 立花 修, 他. *日内分泌会誌* 2010; 86 (Suppl-1): 13–5.

利益相反に関する開示

<利益相反開示項目>

A. 自己申告者自身の申告事項

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額（1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上のものを記載）
2. 株の保有と、その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益）（1つの企業の1年間の利益が100万円以上のもの、あるいは当該株式の5%以上保有のものを記載）
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（1つの特許権使用料が年間100万円以上のものを記載）
4. 企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬（1つの企業・団体からの年間講演料が合計50万円以上のものを記載）
5. 企業や営利を目的とした団体が作成するパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料（1つの企業・団体からの年間原稿料が合計50万円以上のものを記載）
6. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費 [1つの企業・団体から医学系研究（共同研究、受託研究、治験など）に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金の総額が年間100万円以上]
7. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金（1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金の総額が年間100万円以上）
8. 企業などが提供する寄附講座
9. その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）（1つの企業・団体からの報酬額が年間5万円以上のものを記載）

B. 申告者の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産的利益を共有する者の申告事項

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額（1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上のものを記載）
2. 株の保有と、その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益）（1つの企業の1年間の利益が100万円以上のもの、あるいは当該株式の5%以上保有のものを記載）
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（1つの特許権使用料が年間100万円以上のものを記載）

利益相反の取扱いについては、一般社団法人日本内分泌学会の「医学系研究の利益相反に関する共通指針の細則」に従った。申告された企業名は下記の通りである（対象期間は2020年1月1日から2022年12月31日）。企業名は2022年4月現在の名称とした。すべての申告事項に該当がない者については、表末尾に記載した。

1. ガイドライン作成委員

名前	開示項目 A									開示項目 B		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3
有馬寛	無	無	無	大塚製薬, 住友ファーマ	無	住友ファーマ (産学共同研究)	無	無	無	無	無	無
大月道夫	無	無	無	帝人ヘルスケア, ノボノルディスクファーマ	無	無	無	無	無	無	無	無
高橋裕	無	無	無	ノボノルディスクファーマ, 住友ファーマ, 帝人ファーマ	無	小野薬品 (産学共同研究)	ノボノルディスクファーマ, 帝人ファーマ, 興和	無	無	無	無	無
山田正信	無	無	無	無	無	無	日本ベーリンガーインゲルハイム, 田辺三菱製薬, 第一三共, 武田薬品工業, 小野薬品工業, MET-SL, コスミックコーポレーション	無	無	無	無	無
菅原明	無	無	無	大塚製薬	無	無	無	無	無	無	無	無
杉野法広	無	無	無	無	無	無	あすか製薬	無	無	無	無	無
高野幸路	無	無	無	ノボノルディスクファーマ	無	帝人ファーマ (受託研究)	無	無	無	無	無	無
西岡宏	無	無	無	ノボノルディスクファーマ, 帝人ファーマ	無	無	無	無	無	無	無	無
堀川玲子	無	無	無	ノボノルディスクファーマ, ファイザー	無	無	無	無	無	無	無	無
榎田紀子	無	無	無	無	無	ヤマサ醤油 (産学共同研究)	無	無	無	無	無	無

下記の委員については申告事項なし

蔭山和則, 田原重志, 西山充, 水野晴夫, 有安宏之, 井下尚子, 井野元智恵, 内田信一, 相村益久, 伊達木澄人, 中里雅光, 松野彰, 山下美保, 横山徹爾

2. システマティックレビューメンバー

名前	開示項目 A									開示項目 B		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3
須賀英隆	無	無	無	無	無	住友ファーマ, 住友化学 (その他)	無	無	無	無	無	無
坂東弘教	無	無	無	無	無	無	無	日本ベーリンガーインゲルハイム (先進代謝疾患治療開発学)	無	無	無	無

下記の委員については申告事項なし

青山幸平, 浅利ゆう子, 安藤史顕, 井口元三, 池谷章, 石坂栄太郎, 磯島豪, 岩間信太郎, 浦木進丞, 大山健一, 岡田満夫, 尾上剛史, 柿沢圭亮, カロリナブゼン, 川口頌平, 鞍嶋有紀, 工藤正孝, 小杉理英子, 小林朋子, 近藤友里, 佐藤潤一郎, 澤部史一, 菅原大輔, 杉山摩利子, 鈴木敦詞, 鈴木幸二, 蘇原映誠, 高木博史, 高見澤哲也, 高安忍, 竹下章, 竹島健, 辰島啓太, 田村功, 中野依莉子, 祢津昌広, 萩原大輔, 服部裕次郎, 引間雄介, 福岡秀規, 福原紀章, 藤沢治樹, 藤本正伸, 堀口和彦, 前川亮, 間中勝則, 萬代新太郎, 光井悠人, 宮田崇, 三善陽子, 向井康祐, 虫本雄一, 村澤真吾, 森崇寧, 安田康紀, ハツ賀秀一, 山田早耶香, 山本雅昭, 吉井啓介, 綿貫裕

3. 外部評価委員

名前	開示項目 A									開示項目 B		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3
小川佳宏	無	無	無	無	無	富士フィルム, ファンケル, コスミックコーポレーション, アストラゼネカ (産学共同研究)	日本ベーリンガーインゲルハイム, ツムラ	無	無	無	無	無
柴田洋孝	無	無	無	第一三共, 持田製薬, アストラゼネカ, ノバルティスファーマ, バイエル薬品, アステラス製薬, 住友ファーマ, 帝人ヘルスケア, 協和キリン, 小野薬品工業	無	無	中外製薬, バイエル薬品	無	無	無	無	無
下村伊一郎	無	無	無	興和, 日本イーライリリー, ノボノルディスクファーマ, 小野薬品工業, 住友ファーマ	無	興和, ロート製薬 (産学共同研究)	武田薬品工業, 興和, 持田製薬, ノボノルディスクファーマ, 住友ファーマ, 帝人ファーマ, 第一三共, 田辺三菱製薬	無	無	無	無	無